

Activation de la myosine cardiaque avec l'omécamtiv mécarbil en cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite : étude GALACTIC-HF

Laelia Caron^{*1,3}, Pharm.D., M.Sc., Anne Bélanger^{*1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Isabelle Boudreau^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc., Jacynthe Ouellette^{*1,4,7}, Pharm.D., M.Sc., Cédric Pageau^{*1,2,8}, Pharm.D., M.Sc., Vincent Leclerc^{9,10}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Hôpital de La Malbaie, La Malbaie (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Est, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Centre d'hébergement Christ-Roi, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Hôpital Jeffery Hale, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Est, Hôpital Honoré-Mercier, Saint-Hyacinthe (Québec) Canada;

⁸Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁹Pharmacien, Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

¹⁰Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

*Laelia Caron, Anne Bélanger, Isabelle Boudreau, Jacynthe Ouellette et Cédric Pageau ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 18 octobre 2021; Accepté après révision par les pairs le 7 mars 2022

Titre de l'article : *Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure*. N Engl J Med 2021;384:105-61¹.

Auteurs : Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et coll. pour les chercheurs de GALACTIC-HF.

Commanditaires : L'étude a été financée par les entreprises Amgen, Cytokinetics et Servier, qui ont participé à sa conception ainsi qu'à l'analyse et à l'interprétation des données.

Cadre de l'étude : Le traitement pharmacologique optimal de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (ICFER) repose, selon le dernier consensus canadien, sur quatre classes de médicaments bloquant chacun différents chemins neurohormonaux néfastes pour la fonction cardiaque². Cependant, certains symptômes ressentis par les patients atteints d'ICFER sont liés à la baisse du débit cardiaque engendrée par la maladie³. Il serait donc logique que les médicaments qui augmentent la contractilité myocardique soient bénéfiques pour l'ICFER. Pourtant, jusqu'à maintenant, aucun inotrope positif augmentant le taux de calcium intracellulaire dans les myocytes cardiaques n'a entraîné suffisamment de bienfaits sur la fonction systolique à long terme. Les agents de cette classe actuellement disponibles au Canada, soit la milrinone et la dobutamine, peuvent même être nuisibles et causer un accroissement de la morbidité⁴. Comme ils sont administrés uniquement par voie intraveineuse, ils ne constituent pas non plus une option optimale à long terme³. La digoxine, figurant également dans cette classe et ayant longtemps été utilisée comme traitement de fond, possède un rôle controversé depuis l'évolution des connaissances entourant le traitement moderne de l'ICFER^{2,5,6}. L'omécamtiv mécarbil est un nouvel inotrope dont le mécanisme d'action différent agit directement sur le sarcomère cardiaque^{7,8}. À ce jour, l'administration d'omécamtiv mécarbil par voie intraveineuse s'est révélée prometteuse à court terme pour accroître les performances cardiaques⁹⁻¹¹. L'étude de phase II COSMIC-HF a d'ailleurs montré que l'administration d'omécamtiv mécarbil par voie orale pendant 20 semaines pouvait mener à un remodelage inverse du ventricule gauche bénéfique chez certains patients atteints d'ICFER, en plus d'améliorer plusieurs paramètres cardiaques (p. ex. : augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule gauche et réduction des taux plasmatiques du fragment amino-terminal du propeptide natriurétique cérébral de type B ou NT-proBNP ainsi que de la fréquence cardiaque)¹². L'étude GALACTIC-HF vise à évaluer, dans cette même population, si le traitement par l'omécamtiv mécarbil permet de réduire les risques d'événements et la mortalité cardiovasculaire attribuables à l'ICFER.

Pour toute correspondance : Laelia Caron, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Hôpital de La Malbaie, 303, rue Saint-Étienne, La Malbaie (Québec) G5A 1T1, CANADA; Téléphone : 418 665-1700; Courriel : laelia.caron.ciusscn@ssss.gouv.qc.ca

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire contre placebo qui s'est déroulé dans 945 établissements de 35 pays. Les deux groupes ont été évalués à double insu et en affectation parallèle. Les analyses d'efficacité ont été menées en intention de traiter et celles d'innocuité en intention de traiter modifiée (patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins une dose d'omécamtiv mécarbیل ou un placebo). Des calculs statistiques ont permis d'estimer qu'environ 8000 patients seraient nécessaires pour atteindre une puissance de 90 % et qu'une cible d'environ 1590 décès cardiovasculaires serait requise pour cette étude.

Patients : La population à l'étude était constituée de patients de 18 à 85 ans, dont la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) se situait entre II et IV et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était de 35 % ou moins. Pour faire partie de l'étude, les sujets devaient soit être hospitalisés au moment de l'étude ou avoir consulté à l'urgence ou avoir été hospitalisés pour insuffisance cardiaque (IC) dans l'année précédant leur sélection. Ils devaient avoir un taux de NT-proBNP d'au moins 400 pg/mL ou de 1200 pg/mL avec flutter ou fibrillation auriculaire. Ils devaient aussi suivre un traitement pharmacologique ou porter un dispositif médical contre l'insuffisance cardiaque (stimulateur cardiaque ou défibrillateur implantable) optimisé et conforme aux lignes directrices locales. Les patients dont l'état hémodynamique ou clinique instable qui nécessitait un soutien mécanique et l'utilisation de médicaments par voie intraveineuse ou d'un antiarythmique à long terme (à l'exception de l'amiodarone) étaient exclus. Ceux dont la pression artérielle systolique était inférieure à 85 mmHg ou supérieure à 140 mmHg ou dont la pression diastolique dépassait 90 mmHg, ainsi que ceux dont le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 20 mL/min/1,73 m², qui avaient eu un syndrome coronarien récent ou une intervention coronarienne récente ou prévue, se voyaient également exclus. Enfin, un problème valvulaire grave non corrigé, une cardiomyopathie hypertrophique ou infiltrative, une myocardite active, une péricardite constrictive ou une cardiopathie congénitale constituaient aussi des critères d'exclusion.

Interventions : Les patients ont été assignés au hasard dans un rapport de 1:1 dans un groupe recevant soit l'omécamtiv mécarbیل (25 mg, 2 deux fois par jour), soit un placebo. Des évaluations post-répartition aléatoire ont été faites aux semaines 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 et 48, puis toutes les 16 semaines par la suite. Au suivi de la semaine deux, une ponction veineuse était effectuée dans le but d'ajuster la dose (37,5 mg deux fois par jour, puis 50 mg deux fois par jour, au besoin) pour atteindre une concentration plasmatique d'omécamtiv mécarbیل de 300 à 1000 ng/mL. Ni les patients ni les chercheurs n'étaient avisés des concentrations plasmatiques ou de la dose administrée. À la semaine 12, 1192 patients (28,9 %) recevaient une dose de 25 mg deux fois par jour; 559 patients (13,6 %) une dose de 37,5 mg; et 1961 patients (47,6 %), une dose de 50 mg. Les 409 patients restants (9,9 %) n'étaient pas inclus dans l'analyse en raison de l'arrêt du traitement, de données manquantes ou d'autres raisons. L'administration du traitement était temporairement suspendue en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes compatibles avec ceux d'un infarctus aigu du myocarde ou d'une ischémie.

Points évalués : L'objectif primaire était un composite d'un premier événement d'insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire, selon une analyse temporelle des événements. Un événement d'insuffisance cardiaque était défini comme une consultation urgente dans une clinique ou à l'urgence, ou comme une hospitalisation pour une aggravation subjective et objective de l'insuffisance cardiaque menant à une intensification du traitement au-delà d'un changement du diurétique par voie orale.

Les objectifs secondaires étaient la mortalité d'origine cardiovasculaire, la modification du résultat au score du *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) sur les symptômes du temps zéro à la semaine 24, une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. Tous les événements composant le critère d'évaluation principal ainsi que les événements ischémiques majeurs étaient révisés à l'insu par un comité clinique externe qui était indépendant.

Résultats : La population à l'étude a été recrutée entre janvier 2017 et juillet 2019. Des 11 121 patients ciblés, 8256 d'entre eux ont été sélectionnés et suivis pour une durée médiane de traitement de 21,8 mois. Leurs caractéristiques de base sont présentées dans le tableau I. Les patients inclus étaient comparables dans les deux groupes au moment de la répartition aléatoire.

Un total de 41 patients sous omécamtiv mécarbیل et 50 patients sous placebo ont cessé leur participation en cours d'étude. Le statut vital de 16 patients était inconnu à la fin de l'étude. Un événement de l'objectif primaire composite est survenu chez 1523 patients (37,0 %) du groupe expérimental comparativement à 1607 patients (39,1 %) du groupe témoin (rapport de risque [RR] : 0,92; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,86–0,99; $p = 0,03$). La réduction du risque absolu avec le traitement étudié était de 2,1 % et le nombre de patients à traiter (NNT) durant 21,8 mois, de 41. L'effet de l'omécamtiv mécarbیل apparaît constant dans les différents sous-groupes analysés, sauf chez les patients présentant une FEVG inférieure à la médiane (28 % ou moins) qui semblent en bénéficier davantage.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, l'étude n'a montré aucune différence significative, ni pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (omécamtiv mécarbیل : 19,6 %; placebo : 19,4 %; RR : 1,01; IC 95 % : 0,92–1,11), ni pour la variation du score total KCCQ, ni pour la survenue d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (omécamtiv mécarbیل : 27,7 %; placebo : 28,7 %; RR: 0,95; IC 95 % : 0,87–1,03). Enfin, aucune différence significative n'a été constatée non plus pour la mortalité toutes causes confondues. Les résultats complets sont présentés dans le tableau II.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude GALACTIC-HF^a

Caractéristiques	Omécamtiv mécarbیل (n = 4120)	Placebo (n = 4112)
Âge moyen (années), M ± ÉT	64,5 ± 11,3	64,5 ± 11,4
Femmes, n (%)	875 (21)	874 (21)
Région géographique, n (%)		
Canada ou États-Unis	693 (17)	693 (17)
Autres	3427 (83)	3419 (83)
Race ou groupe ethnique, n (%)		
Blanc	3196 (78)	3201 (78)
Asiatique	355 (9)	355 (9)
Noir	285 (7)	277 (7)
Autres	284 (7)	279 (7)
Patients provenant du milieu hospitalier, n (%)	1044 (25)	1040 (25)
Caractéristiques cliniques		
Fibrillation ou flutter auriculaire, n (%)	1146 (28)	1099 (27)
Diabète de type 2, n (%)	1652 (40)	1657 (40)
ICFER ischémique, n (%)	2193 (53)	2222 (54)
FEVG (%), M ± ÉT	26,6 ± 6,3	26,5 ± 6,3
Classification NYHA, n (%)		
II	2195 (53)	2173 (53)
III	1801 (44)	1815 (44)
IV	124 (3)	124 (3)
Pression artérielle systolique (mmHg), M ± ÉT	116,3 ± 15,4	116,6 ± 15,3
Fréquence cardiaque (battements par minute), M ± ÉT	72,4 ± 12,2	72,3 ± 12,1
NT-proBNP (pg/mL), médiane (étendue)	1977 (980–4061)	2025 (1000–4105)
Troponines I cardiaques (ng/L), médiane (ÉI)	27 (12–52)	27 (13–52)
Médicament pour l'ICFER, n (%)		
IECA, ARA ou ARNI	3583 (87)	3576 (87)
ARNI	819 (20)	782 (19)
Bêtabloquant	2881 (94)	3883 (94)
ARM	3199 (78)	3198 (78)
iSGLT2	104 (3)	114 (3)

Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ARM : antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes; ARNI : inhibiteur des récepteurs de la néprilysine combiné à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; ÉI : écart interquartile; ÉT : écart-type; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; ICFER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur 2 sodium-glucose; M : moyenne; NT-proBNP : fragment amino-terminal du peptide natriurétique de type B; NYHA : New York Heart Association

^aAdaptation du tableau 1 de l'étude de Teerlink et coll., avec permission¹

Quant à l'innocuité, 20,6 % des participants du groupe expérimental comparativement à 21,9 % des sujets du groupe témoin ont cessé leur traitement. Dans le groupe prenant l'omécamtiv mécarbیل, 9,0 % des patients ont abandonné en raison d'effets indésirables *vs* 9,3 % des patients du groupe témoin. Une présomption d'infarctus ou d'ischémie active du myocarde a conduit à l'arrêt du traitement chez 103 patients prenant l'omécamtiv mécarbیل et chez 101 patients recevant le placebo. Aucune différence significative n'est ressortie entre les groupes sur le plan des effets indésirables cardiaques malgré une légère hausse des troponines de 4 ng/L dans le groupe expérimental. Aucune différence dans les taux d'arythmie ventriculaire n'a été détectée. Les taux de créatinine et de potassium sérique sont demeurés inchangés, tandis qu'une légère réduction de la fréquence cardiaque ainsi qu'une baisse de 10 % du taux de NT-proBNP ont été notées dans le groupe traité.

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité de l'étude GALACTIC-HF^a

Variable	Omécantiv mécarbil (n = 4120)	Placebo (n = 4112)	Rapport de risque ou différence (IC 95 %)	Valeur de p
Objectif primaire composite, n (%)	1523 (37)	1607 (39)	0,92 (0,86–0,99)	0,03
Décès cardiovasculaire	346 (8)	371 (9)		
Hospitalisation pour ICFER	1107 (27)	1133 (28)		
Consultations externes urgentes pour ICFER	70 (2)	103 (3)		
Objectifs secondaires				
Décès d'origine cardiovasculaire, n (%)	808 (20)	798 (19)	1,01 (0,92–1,11)	0,86
Modification du score KCCQ, M ± ET				0,03 ^b
Patients hospitalisés	23,7 ± 0,7	21,2 ± 0,7	2,5 (0,5–4,5)	
Patients du centre de consultation externe	5,8 ± 0,3	6,3 ± 0,3	-0,5 (-1,4–0,5)	
Première hospitalisation pour ICFER, n (%)	1142 (28)	1179 (29)	0,95 (0,87–1,03)	
Mortalité toutes causes confondues, n (%)	1067 (26)	1065 (26)	1,00 (0,92–1,09)	
Objectif exploratoire				
Événement relatif à l'ICFER, n (%)	1177 (29)	1236 (30)	0,93 (0,86–1,00)	S.O.

Abréviations : ICFER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; KCCQ : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; S.O. : sans objet

^a Adaptation du tableau 2 de l'étude de Teerlink et coll., avec permission¹

^b Le seuil de significativité statistique était établi à 0,002 pour cet élément

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. L'assignation aux groupes de traitement a été faite de façon aléatoire avec un système interactif.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. Le statut vital de 16 patients était inconnu à la fin de l'étude. Il est également fait mention de 41 patients dans le groupe expérimental et de 50 patients dans le groupe témoin qui ont interrompu leur participation avant la fin de l'essai.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. La durée médiane du suivi est de 21,8 mois. Cette étude de type événementiel devait se poursuivre jusqu'à l'atteinte d'environ 1500 événements de mortalité d'origine cardiovasculaire, nombre qui a été atteint.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse d'efficacité de l'objectif primaire et des objectifs secondaires a été effectuée en intention de traiter, tandis que l'analyse de l'innocuité a été faite en intention de traiter modifiée.
Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'étude a été faite à double insu. Les cliniciens et les patients ignoraient les taux sanguins d'omécantiv mécarbil mesurés.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques principales des patients étaient similaires. Il n'y a toutefois aucune donnée sur les doses de médicaments que prenaient les patients au moment de l'inclusion dans l'étude. L'information aurait été pertinente puisqu'il est connu que l'atteinte des doses cibles chez les patients souffrant d'ICFER peut avoir un effet sur le devenir clinique ² . Il est permis de douter de l'atteinte des doses cibles étant donné la pression artérielle systolique de 116 mmHg et la fréquence cardiaque de plus de 70 battements par minute des patients des deux groupes au moment de leur entrée dans l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Les groupes étaient traités de la même façon en ce qui a trait aux rendez-vous de suivi et à leur fréquence. Il manque cependant certaines informations pour savoir si les cohortes ont réellement été considérées de manière égale. Les patients devaient avoir un traitement approprié selon les lignes directrices locales et des doses optimisées d'après le jugement du clinicien, ce qui laissait place à une hétérogénéité régionale. Toutefois, ces différences semblaient bien distribuées entre les deux groupes après la répartition aléatoire.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'omécantiv mécarbil s'est montré supérieur au placebo pour l'objectif primaire avec une diminution du risque absolu de 2,1 % (24,2 vs 26,3 événements pour 100 patients-années, $p = 0,03$) et le NNT, de 41 patients (IC 95 % : 23–331) sur environ 22 mois pour prévenir un événement. Cette diminution de l'objectif primaire est surtout due à une réduction des consultations urgentes en clinique externe pour insuffisance cardiaque, un événement de moindre importance comparativement aux autres composantes (décès d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes concernant les objectifs secondaires et l'innocuité.
Quelle est la précision de l'effet évalué? La majorité des intervalles de confiance à 95 % sont étroits, témoignant d'une bonne précision.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. La plupart des patients inclus dans l'étude étaient de race blanche, ce qui reflète une grande proportion des sujets traités pour ICFER au Québec. Les patients de plus de 85 ans étaient exclus, en dépit du fait que la prévalence de l'ICFER augmente avec l'âge¹³.

Pour vérifier l'applicabilité des résultats à la population québécoise, une comparaison des caractéristiques des patients à ceux inclus dans une étude menée à la clinique d'insuffisance cardiaque de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval (IUCPQ–UL) a été effectuée¹⁴. Dans les deux cas, la FEVG moyenne était très similaire (26,6 % vs 26 %) et la classe fonctionnelle NYHA II était la plus prévalente (53 % vs 73 %), suivie de la classe NYHA III (44 % vs 26 %). Dans l'étude GALACTIC-HF, les patients devaient avoir reçu des soins urgents ou avoir été hospitalisés récemment, ce qui a pu mener à l'inclusion de patients plus malades. Bien que peu de patients aient été recrutés en Amérique du Nord, si on compare les médicaments utilisés à ceux des patients de l'étude de l'IUCPQ–UL, les proportions étaient similaires.¹⁴

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. L'étude GALACTIC-HF comprend la majorité des effets cliniques (mortalité d'origine cardiovasculaire, événements liés à l'insuffisance cardiaque, mortalité toutes causes confondues) pris en compte dans les études similaires sur l'ICFER, ainsi qu'une analyse afin d'évaluer la survenue d'effets indésirables (événements d'origine cardiovasculaire ischémique et arythmies ventriculaires).

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI, de manière modeste. Une différence significative est observée dans le groupe traité en ce qui a trait au critère d'évaluation principal composite, contrairement aux objectifs secondaires. L'effet clinique de ce traitement serait limité, quoique permettrait de diminuer les consultations urgentes externes pour une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. Un plus grand bienfait potentiel pour les patients dont la FEVG est plus abaissée (inférieure à 28 %) reste aussi à explorer.

Discussion

La présente étude a montré qu'un traitement par l'omécantiv mécarbیل est plus efficace que le placebo en diminuant la survenue d'un événement de l'objectif primaire composite (décès d'origine cardiovasculaire ou premier événement d'insuffisance cardiaque) de manière significative chez des patients qui en souffrent et recevant une pharmacothérapie conforme aux lignes directrices. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires. Les patients étaient atteints sensiblement des mêmes maladies concomitantes et avaient majoritairement une classe fonctionnelle NYHA II ou III. Les signes vitaux et les valeurs de laboratoire étaient semblables dans les deux groupes.

L'étude GALACTIC-HF comporte plusieurs forces, dont sa méthodologie. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique à double insu contre placebo. Les patients ont été stratifiés selon leur région et selon qu'ils étaient hospitalisés ou non. Les données sont objectives (concentrations sériques du médicament, NT-proBNP, fréquence cardiaque, etc.), pertinentes et fiables. Les objectifs cliniques sont appropriés et semblables à ceux employés dans le domaine. Les analyses statistiques sont adaptées à la méthodologie.

Cette étude présente néanmoins plusieurs limites. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient représentatifs de la majorité des patients atteints d'ICFER, quoique certains ont pu limiter la généralisation des résultats. Les patients de 85 ans et plus, ceux prenant un traitement chronique pour le contrôle du rythme (à l'exception de l'amiodarone) ou ceux dont l'état était instable ont été exclus, ce qui restreignait la validité externe. Peu de femmes (21 %) et de personnes noires (moins de 7 %) étaient incluses, ce qui limite la généralisation des résultats à ces sous-groupes. Moins de 20 % des patients prenaient un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-inhibiteur de la néprilysine (ARNI) et moins de 3 % prenaient un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).

Le recrutement ayant eu lieu entre janvier 2017 et juillet 2019, plusieurs études phares n'étaient pas encore publiées, ce qui peut expliquer pourquoi les iSGLT2 n'étaient pas employés fréquemment dans cette étude^{15,16}. En 2021, la Société canadienne de cardiologie a ajouté les iSGLT2 et

l'ARNI dans les médicaments de première intention. Les patients à l'étude étaient donc possiblement moins représentatifs de ceux actuellement rencontrés en pratique².

Le mécanisme d'action de l'omécantiv mécarbیل est différent de celui des autres traitements disponibles. Comme les analyses de sous-groupes ne montraient pas d'hétérogénéité des résultats selon la prise ou non d'ARNI, les bienfaits de l'omécantiv mécarbیل devraient théoriquement se maintenir si son utilisation devenait plus répandue. Les compagnies ayant participé au financement de l'étude ont participé à sa réalisation. L'analyse des données a toutefois été effectuée par un statisticien indépendant, et les événements ont été révisés par un comité externe indépendant.

L'étude GALACTIC-HF, comme plusieurs autres portant sur les iSGLT2 contre l'ICFER chez les patients non diabétiques, s'intéresse aux nouvelles stratégies de traitement et de réduction de la mortalité liée à l'ICFER. L'étude DAPA-HF sur la dapagliflozine et l'étude EMPEROR-Reduced sur l'empagliflozine ont révélé des bienfaits cliniques convaincants : diminution des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque, de la mortalité d'origine cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues (DAPA-HF seulement)^{15,16}. Ces études auront une influence importante, et les bienfaits cliniques des iSGLT2 sont supérieurs à ceux de l'omécantiv mécarbیل. Le recours aux bêtabloquants et aux inhibiteurs des récepteurs minéralocorticoïdes était similaire dans toutes ces études.

Plus de patients de l'étude GALACTIC-HF recevaient un ARNI (environ 20 %), comparativement à ceux de l'étude DAPA-HF (11 %) et d'autres études sur l'ICFER, comme l'étude VICTORIA (14,5 %) sur le vériciguat, un activateur de la guanylate cyclase employé chez des patients ayant présenté une décompensation de leur insuffisance cardiaque dans les six derniers mois¹⁷. L'étude VICTORIA a montré une réduction significative primaire composite (mortalité d'origine cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque) (RR : 0,9; IC 95 % : 0,82-0,98; $p = 0,02$)¹⁷. Le nombre de sujets à traiter avec cette molécule pendant un an pour prévenir un événement était de 24, alors que celui de l'omécantiv mécarbیل était de 41, pour un objectif primaire similaire. Les sujets de DAPA-HF avaient une FEVG moyenne légèrement plus élevée (31 %), en

comparaison de ceux des études EMPEROR-Reduced, VICTORIA (28 %) et GALACTIC-HF (27 %) ¹⁵⁻¹⁷. Ces deux dernières comprenaient aussi une proportion plus importante de patients ayant une classe fonctionnelle NYHA III (plus de 40 %) ¹⁷. Tout comme l'empagliflozine et le véricigat, l'omécamtiv mécarbیل n'a pas entraîné de réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Bien que GALACTIC-HF soit intéressante puisqu'elle propose une option thérapeutique au mode d'action novateur, il est peu probable qu'elle se taille une place prochainement comme agent de première intention. Les résultats significatifs pour le critère d'évaluation principal étaient surtout expliqués par la diminution des consultations externes urgentes en raison d'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque, davantage que par la baisse des décès d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, rendant les effets cliniques plutôt mineurs. En effet, malgré une réduction du taux de NT-proBNP, comme dans l'étude COSMIC-HF, aucune baisse des hospitalisations n'a été observée ¹². En raison de l'hétérogénéité des résultats en fonction de la FEVG, les chercheurs ont évalué plus en profondeur l'effet de l'omécamtiv mécarbیل sur les événements cliniques selon la FEVG de base dans une sous-analyse distincte ¹⁸. Pour les patients ayant une FEVG de 22 % ou moins, la réduction relative du critère d'évaluation principal composite atteignait 17 % alors qu'elle était nulle chez ceux ayant une FEVG de 33 % ou plus ¹⁸. Ces résultats pourraient aider à bien choisir le type de patient chez qui l'omécamtiv mécarbیل serait le plus bénéfique.

La mise à jour, en avril 2021, des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur l'ICFER positionne les iSGLT2 et les ARNI comme les traitements de première intention, en plus de la pharmacothérapie usuelle, en raison de leur effet sur la mortalité, contrairement à l'omécamtiv mécarbیل qui présente notamment des effets cliniques modestes et qui n'est toujours pas commercialisé au Canada ². À noter que la compagnie Amgen a délaissé ses droits sur la molécule après la publication de l'étude GALACTIC-HF, laissant Cytokinetic propriétaire du brevet

en Amérique du Nord ¹⁹. De plus, étant donné que cette molécule doit être prise deux fois par jour, qu'elle nécessite des dosages plasmatiques pour les ajustements posologiques et qu'il est encore difficile de mesurer ses bienfaits en fonction des coûts associés, l'omécamtiv mécarbیل sera probablement utilisé en deuxième intention dans une population bien définie.

Conclusion

En somme, l'étude GALACTIC-HF a montré que l'omécamtiv mécarbیل chez les patients atteints d'ICFER a diminué de manière significative la survenue d'un événement composite en réduisant principalement les consultations externes urgentes. Cliniquement, l'effet de cette diminution semble significatif, bien que modeste. Le mode d'action de cette nouvelle classe de myotrope demeure néanmoins intéressant. Il serait avantageux d'explorer son effet dans certaines populations, comme chez les patients ayant une FEVG très abaissée, le sous-groupe qui semblait le plus en bénéficier.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Vincent Leclerc est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié à cet article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours « Communication scientifique » de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable.

Références

1. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et coll. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-16.
2. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et coll. CCS/CHFS heart failure guidelines update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:531-46.
3. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M et coll. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-78.
4. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ et coll. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019;40:3626-44.
5. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
6. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD002901.
7. Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, Allen LA, Teerlink JR, Adams KF Jr et coll. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2345-53.
8. Psotka MA, Teerlink JR. Direct myosin activation by omecamtiv mecarbil for heart failure with reduced ejection fraction. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:465-90.
9. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD et coll. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378:667-75.
10. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, Mc Murray JJ, Lang CC et coll. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676-83.
11. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS et coll. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1444-55.
12. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG et coll. Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:2895-903.
13. Massamba VK, Rochette L, Trépanier PL, Blais C. Surveillance de l'insuffisance cardiaque au Québec : Prévalence, incidence et mortalité de 2005-2006 à 2015-2016. Bureau d'information et d'études en santé des populations. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2019. 26 pages.
14. Laflamme É, Vachon A, Gilbert S, Boisvert J, Leclerc V, Bernier M et coll. Usefulness of a titration algorithm for de novo users of sacubitril/valsartan in a tertiary centre heart failure clinic. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:352-6.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
17. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et coll. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
18. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et coll. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:97-108.
19. Amgen. Amgen to transition development and commercial rights for omecamtiv mecarbil and AMG 594 to Cytokinetics. [en ligne] https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2020/11/amgen-to-transition-development-and-commercial-rights-for-omecmtiv-mecarbil-and-amg-594-to-cytokinetics?fbclid=IwAR1NiQvTrC939teHnOyskZL_3S29bNJaz7trgvo9Xc9m2U6_OCcFgW1SNKw (site visité le 4 août 2021).