



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: MAVACAMTENUM**

***INDICAȚIE: pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți***

**Data depunerii dosarului**

**12.12.2024**

**Numărul dosarului**

**39322**

**PUNCTAJ: 90**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MAVACAMTENUM

1.2. DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule; CAMZYOS 5 mg capsule; CAMZYOS 10 mg capsule; CAMZYOS 15 mg capsule

1.3 Cod ATC: C01EB24

1.4 Data eliberării APP: 26 Iunie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă	capsulă	capsulă	capsulă
Concentrație	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Calea de administrare	orală	orală	orală	orală
Mărimea ambalajului	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025:

Mărimea ambalajului	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)	Blist. PVC-PCTFE/fole de Al x 28 caps. (3 ani)
Concentrație	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	8.518,32	8.518,32	8.518,32	8.518,32
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	304,22	304,22	304,22	304,22

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți.

Doze și mod de administrare

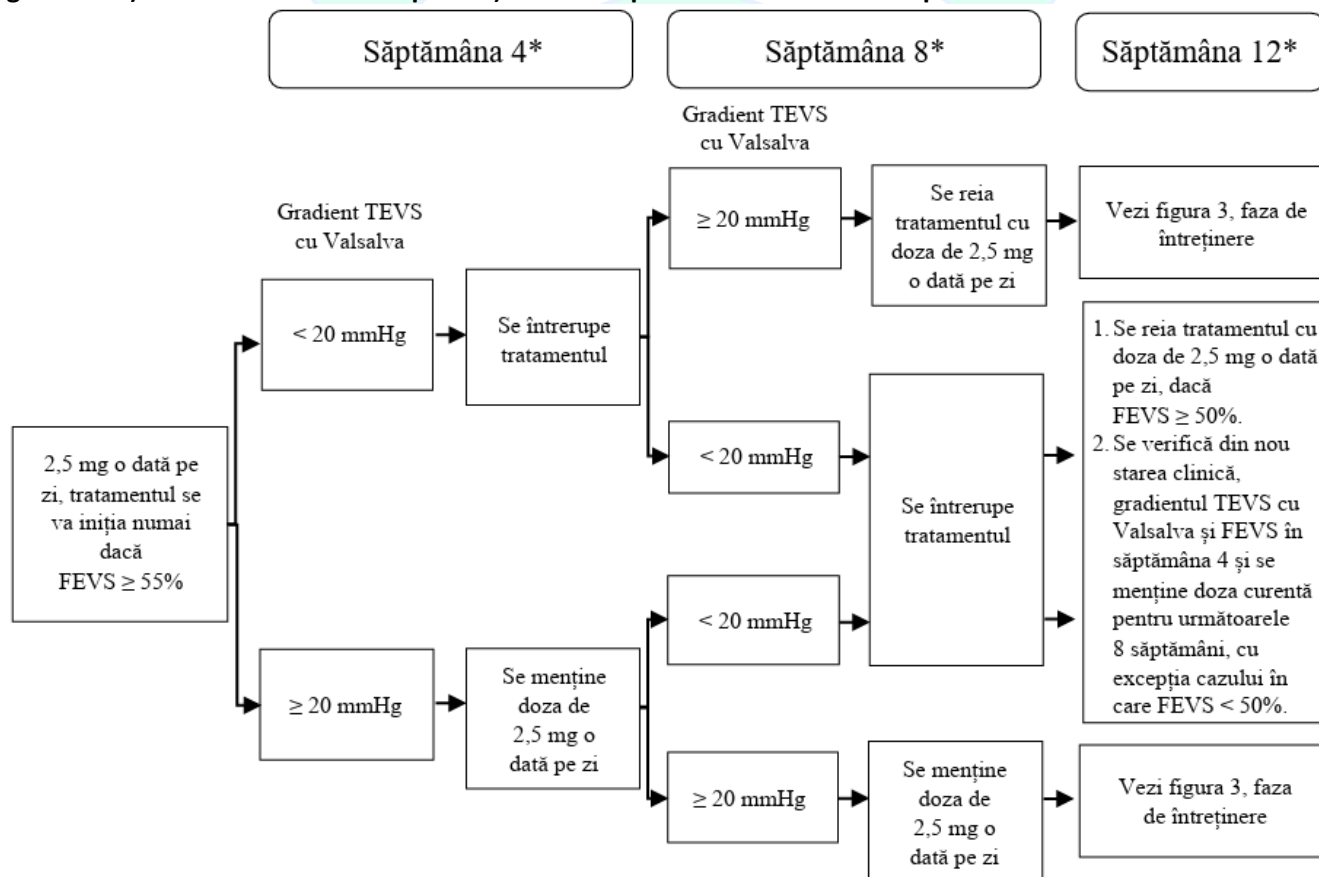
Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu cardiomiopatie.

Înainte de inițierea tratamentului, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a pacienților trebuie evaluată prin ecocardiografie. Dacă FEVS este < 55%, tratamentul nu trebuie inițiat.

Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să prezinte un test de sarcină negativ.

Pentru determinarea dozei corespunzătoare de mavacamten, se indică genotiparea citocromului P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) la pacienți. Pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 pot prezenta expuneri crescute la mavacamten (de până la 3 ori), ceea ce poate duce la un risc crescut de disfuncție sistolică, în comparație cu metabolizatorii normali. Dacă tratamentul este inițiat înainte de determinarea fenotipului CYP2C19, pacienții trebuie să urmeze instrucțiunile de dozare pentru metabolizatorii lenți (vezi figura 1 și tabelul 1) până la determinarea fenotipului CYP2C19.

**Figura 1: Inițierea tratamentului la pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19**



\* - Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este < 50% la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este ≥ 50% (vezi figura 4). FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejeție al ventriculului stâng.

### Doze

Intervalul dozelor este cuprins între 2,5 mg și 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg).

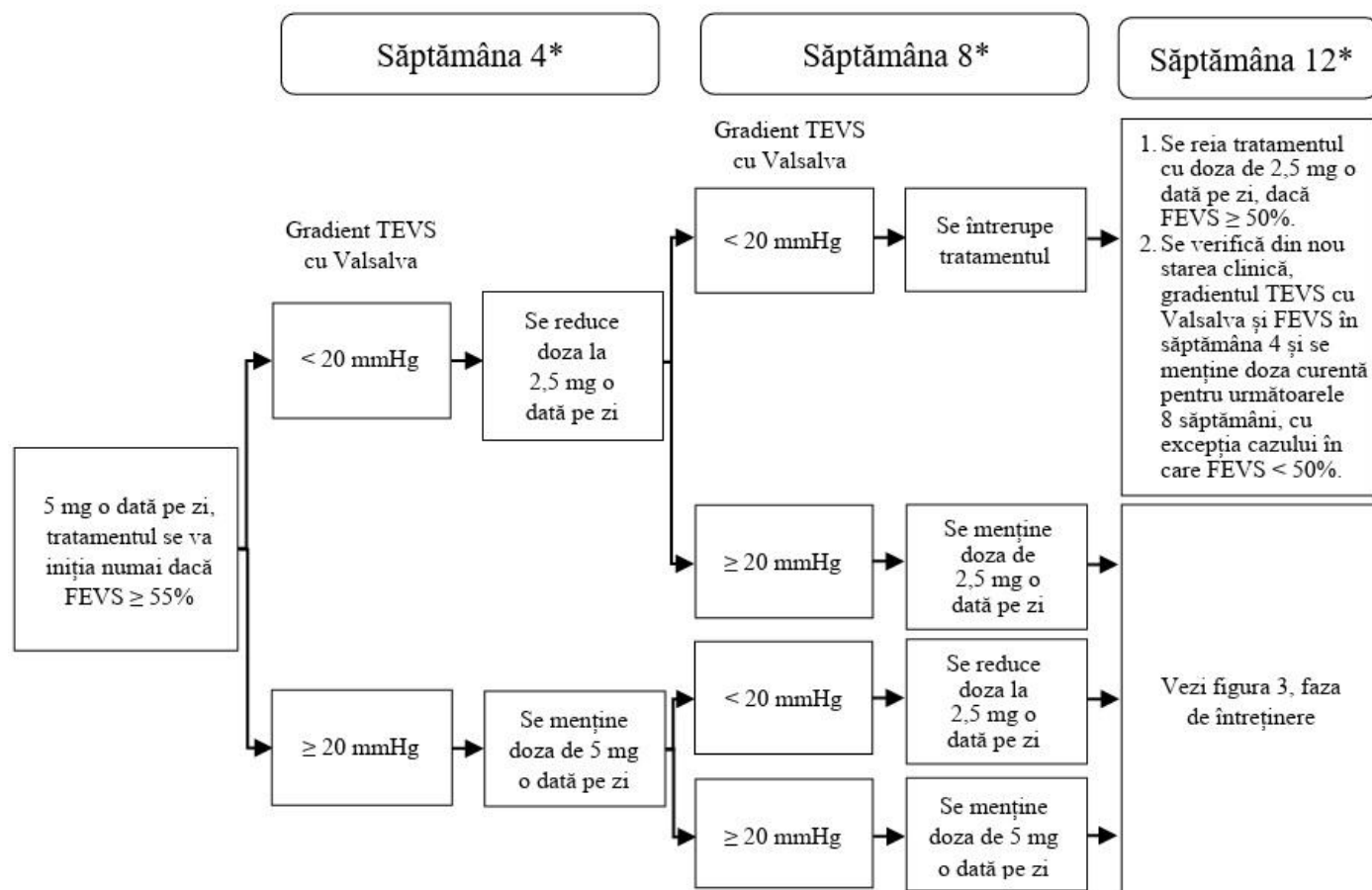
### Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 5 mg, o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul tractului de ejeție al ventriculului stâng (TEVS) cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 1).

### Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 15 mg o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul TEVS cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 2).

**Figura 2: Inițierea tratamentului la pacienții cu fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19**



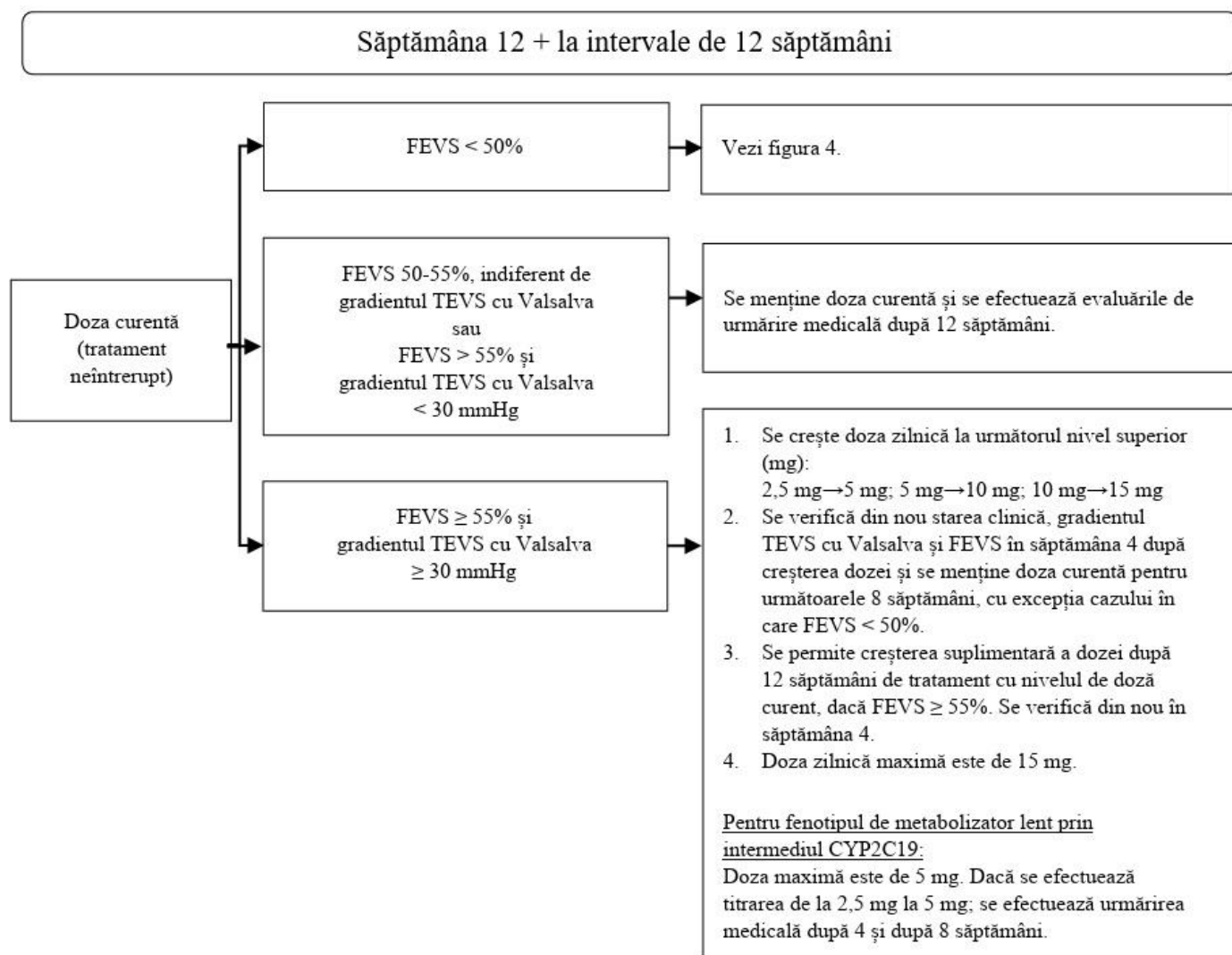
\* - Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este  $< 50\%$  la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este  $\geq 50\%$  (vezi figura 4). FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejeție al ventriculului stâng.

După stabilirea unei doze de întreținere individualizate, pacienții trebuie evaluați la intervale de 12 săptămâni (vezi figura 3). Dacă la orice vizită medicală valoarea FEVS a pacientului este  $< 50\%$ , tratamentul trebuie întrerupt timp de 4 săptămâni și până când FEVS revine la o valoare  $\geq 50\%$  (vezi figura 4).

În cazul pacienților cu o boală intercurrentă, cum ar fi infecție severă sau aritmie (inclusiv fibrilație atrială sau alte tahiaritmii necontrolate), care poate afecta funcția sistolică, se recomandă evaluarea FEVS, iar creșterile dozei nu sunt recomandate până la rezolvarea bolii intercurrente.

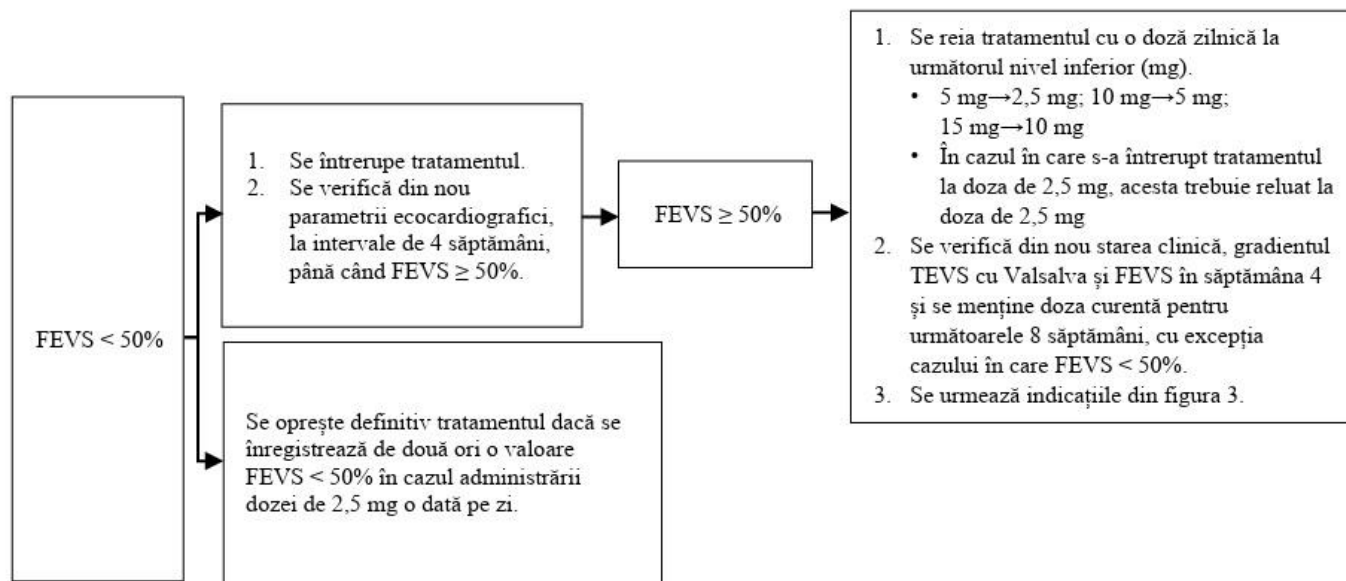
La pacienții care nu au prezentat niciun răspuns (de exemplu, nicio îmbunătățire a simptomelor, a calității vieții, a capacității de efort fizic, a gradientului TEVS) după 4-6 luni de tratament cu doza maximă tolerată, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.

**Figura 3: Faza de întreținere**



FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție al ventriculului stâng.

**Figura 4: Întreruperea tratamentului la orice vizită medicală, dacă FEVS < 50%**



FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejeție al ventriculului stâng.

**Modificarea dozei când se administrează medicamente concomitente**

În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori și inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4, se urmează pașii indicați în tabelul 1.

**Tabelul 1: Modificarea dozei de mavacamten când se administrează medicamente concomitente**

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
<b>Inhibitori</b>		
Administrarea cu o asociere a unui inhibitor puternic al CYP2C19 și a unui inhibitor puternic al CYP3A4	Contraindicat.	Contraindicat.
Inhibitor puternic al CYP2C19	Nu este necesară ajustarea dozei. <b>Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat:</b> Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.	Se inițiază administrarea de mavacamten la o doză de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 15 mg la 5 mg și de la 10 mg și 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.
Inhibitor puternic al CYP3A4	Contraindicat.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Inhibitor moderat al CYP2C19	Nu este necesară ajustarea dozei. <b>Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat:</b>	Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 5 mg. Trebuie redusă doza cu un nivel sau trebuie



	Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.	Întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.
Inhibitor moderat sau slab al CYP3A4	Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Dacă pacienților li se administrează o doză de 5 mg de mavacamten, doza acestora trebuie redusă la 2,5 mg.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>Inductori</b>		
Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor puternic al CYP2C19 și a unui inductor puternic al CYP3A4	Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.	Trebuie redusă doza cu un nivel atunci când se utilizează doze de 5 mg sau mai mari, la oprirea administrării sau reducerea dozei unor inductori puternici în timpul tratamentului cu mavacamten. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se utilizează doza de 2,5 mg.
Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor moderat sau slab al CYP3A4	Se reduce doza de mavacamten la 2,5 mg sau se întrerupe tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg.	Nu este necesară ajustarea dozei.

\* - inclusiv pacienții la care fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat.

#### *Doze omise sau întârziate*

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, iar următoarea doză programată trebuie administrată la ora obișnuită, în ziua următoare. Nu trebuie administrate două doze în aceeași zi.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Tratamentul trebuie administrat o dată pe zi, în timpul sau în afara meselor, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsula trebuie înghițită întregă, cu apă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei în ceea ce privește doza standard și schema de titrare la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

##### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei în ceea ce privește doza standard și schema de titrare la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] de 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) până la moderată (RFGe de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nu se pot face recomandări privind dozele administrate pacienților cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece mavacamten nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

##### **Insuficiență hepatică**

Doza inițială de mavacamten trebuie să fie de 2,5 mg la toți pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și moderată (clasa Child-Pugh B), deoarece există probabilitatea de creștere a expunerii la mavacamten (vezi pct. 5.2). Nu se pot



face recomandări privind dozele administrate pacienților cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece mavacamten nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea mavacamten la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mavacamten nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani din cauza potențialelor probleme legate de siguranță.

#### **Mecanism de acțiune**

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: terapie cardiacă, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace.

Mavacamten este un inhibitor selectiv, alosteric și reversibil al miozinei cardiace. Mavacamten modulează numărul de capete de miozină care pot intra în stări generatoare de energie, reducând (sau, în cazul CMH, normalizând) astfel probabilitatea formării de punți transversale sistolice și punți transversale diastolice reziduale producătoare de forță. De asemenea, mavacamten comută populația generală de miozină către o stare super-relaxată, conservatoare de energie, dar recrutabilă. Formarea de punți transversale în exces și dereglarea stării super-relaxate a miozinei sunt mecanisme distinctive ale CMH, care pot duce la hipercontractilitate, afectare a relaxării, consum excesiv de energie și tensionare a peretelui miocardic. La pacienții cu CMH, inhibarea miozinei cardiace cu mavacamten normalizează contractilitatea, reduce obstrucția dinamică a TEVS și îmbunătățește presiunile de umplere cardiacă.

#### **Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI MAVACAMTENUM și cu DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule, CAMZYOS 5 mg capsule, CAMZYOS 10 mg capsule și CAMZYOS 15 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

#### **Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

##### *Caracteristicile bolii*

Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) este o boală a miocitelor cardiace cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutații în genele proteinelor sarcomerice și asociate sarcomerului, care codifică elemente ale aparatului contractil al inimii. Modificările structurale caracteristice ale inimii includ îngroșarea peretelui ventriculului stâng (hipertrofie), ceea ce duce la obstrucția dinamică a tractului de ieșire al ventriculului stâng, disfuncție diastolică, ischemie miocardică, aritmii, disfuncție autonomă și regurgitare mitrală. HCM a fost denumită istoric stenoză



subaortică hipertrofică idiopatică. HCM este cea mai frecventă cauză identificabilă de moarte subită cardiacă la persoanele sănătoase cu vârsta sub 35 de ani, inclusiv la sportivii bine antrenați.

Aproximativ 60% dintre pacienții cu HCM prezintă o mutație genetică cunoscută în genele sarcomerului sau în gene asociate sarcomerului, iar obținerea unui istoric familial detaliat este esențială pentru stratificarea riscului la pacienții afectați. O anamneză detaliată și un examen fizic amănunțit pot ajuta, de asemenea, la identificarea pacienților cu risc de aritmii maligne. Aceste anomalii structurale și funcționale pot provoca oboseală, dispnee, dureri toracice, palpitații și sincope. Intervenția timpurie prin mijloace farmacologice, implantarea unui defibrilator cardiac intern și intervențiile chirurgicale, atunci când sunt necesare, au îmbunătățit semnificativ ratele de supraviețuire ale pacienților cu HCM în ultimele decenii.

Tipul și severitatea simptomelor HCM obstructive (CMHO) pot varia semnificativ de la o persoană la alta, chiar și în cadrul aceleiași familii. Mulți oameni cu CMHO prezintă puține simptome sau nu au deloc. Primele simptome ale CMHO pot apărea la orice vârstă, dar cel mai frecvent încep la începutul vieții adulte. Simptomele sunt adesea ușoare, dar pot deveni mai severe în timp. În unele cazuri, acestea se agravează rapid, în timp ce în altele progresează lent sau deloc. Vârsta la care simptomele încep să se agraveze poate varia de la o persoană la alta.

Pentru majoritatea persoanelor, primele simptome ale CMHO apar la sfârșitul adolescenței sau la începutul vieții adulte și pot include:

- Dificultăți de respirație, mai ales în timpul efortului fizic (cel mai frecvent simptom)
- Oboseală excesivă
- Dureri în piept
- Bătăi anormale ale inimii (senzație de fluturare a inimii)
- Amețeli și leșin la ridicarea bruscă în picioare

Femeile prezintă un risc mai mare de complicații ale cardiomiopatiei hipertrofice comparativ cu bărbații și tind să fie diagnosticate la o vârstă mai înaintată. CMHO a fost considerată în trecut o cauză semnificativă de moarte subită, însă, datorită progreselor în tratament, persoanele cu această afecțiune pot avea o durată de viață normală. În cazuri rare, primul simptom al CMHO poate fi un eveniment cardiac grav care duce la moarte subită.

### *Epidemiologie*

Estimările privind prevalența cardiomiopatiei hipertrofice (HCM) în diverse țări variază între 4 și 7 cazuri la 10.000 de persoane, pe baza unor perioade de studiu cuprinse între 1997 și 2016.

Estimările privind proporția pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică (HCM) care au forma obstructivă (CMHO) variază între 22% și 70%. Singurul studiu care a raportat specific despre CMHO a identificat 251 de cazuri la 1,6 milioane de persoane, echivalentul a 1,6 cazuri la 10.000 de persoane. În acel studiu, 22% dintre pacienții cu HCM aveau CMHO.

Prevalența CMHO a fost demonstrată a crește odată cu vârsta. Un studiu a arătat că prevalența HCM în populația germană a crescut de la 7,4 cazuri la 100.000 de persoane (interval de încredere [CI] 95%: 5,2–10,1) la copiii cu vârsta între 0 și 9 ani, până la 298,7 cazuri la 100.000 de persoane (CI 95%: 276,4–322,4) la pacienții cu vârsta de peste 80 de ani.

În toate categoriile de vârstă, bărbații au avut o prevalență numeric mai mare decât femeile, cu diferențe semnificative la pacienții de peste 30 de ani. Conform Registrului de Cardiomiopatii al Programului de Cercetare EURObservational (EORP), vârsta medie la diagnosticarea HCM a fost de 47 de ani, cu percentila 25 la 33 de ani și percentila 75 la 59 de ani.

Folosind aceste date și presupunând că aproximativ 70% dintre pacienții cu HCM au fenotipul obstructiv, prevalența CMHO poate fi estimată între 1 și 21 la 10.000 de persoane (de la copiii de 0-9 ani până la adulții de peste 80 de ani), pe un interval larg de vârstă.

În concluzie, luând în considerare toate studiile menționate anterior și presupunând că aproximativ 70% dintre pacienții cu HCM prezintă fenotipul obstructiv, prevalența CMHO simptomatică în populația adultă este estimată sub aproximativ 5 cazuri la 10.000 de persoane.

#### *Management și tratament*

În prezent, nu există terapii aprobate specifice pentru boală sau terapii țintite pe sarcomer pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă în Uniunea Europeană.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) afirmă că, în absența unor studii clinice randomizate de amploare, terapia farmacologică este administrată pe bază empirică pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională, a reduce simptomele și a preveni progresia bolii.

Ghidul actual se bazează pe utilizarea agenților inotropi negativi consacrați, inclusiv beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice și disopiramidă, care determină o reducere a mișcării sistolice anterioare (SAM) a valvei mitrale/contactului septal și a obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng (LVOT):

- **Beta-blocante:** Pacienții cu CMHO simptomatică sunt tratați inițial cu beta-blocante non-vasodilatatoare titrate la doza maxim tolerată (Recomandare de Clasa I, nivelul de dovezi B în ghidul ESC din 2014 și în ghidul ACCF/AHA din 2011). Studiile mici și în majoritate retrospective sugerează că propranololul oral poate abolii sau reduce obstrucția LVOT în repaus și poate aduce beneficii simptomatice. Cu toate acestea, nu există studii adecvate, bine controlate, randomizate, dublu-orb, cu aceste substanțe, iar beneficiile bazate pe dovezi solide în HCM nu au fost demonstrate. Niciuna dintre recomandările din ghidurile ESC sau AHA pentru tratamentul HCM nu sunt susținute de dovezi de nivel A. Singurele produse medicinale aprobate în Europa pentru gestionarea HCM sunt beta-blocantele propranolol (în Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Estonia, Finlanda, Franța, Italia, Malta, Polonia, Portugalia, România, Spania și Suedia) și nadolol (Franța). Deși aceste terapii farmacologice, inițial

dezvoltate pentru alte boli cardiovasculare, sunt parțial eficiente la unii pacienți, există probleme de tolerabilitate care pot limita posibilitatea de a titra aceste medicamente până la o doză optimă. Oboseala și reducerile semnificative ale ritmului cardiac și tensiunii arteriale împiedică utilizarea eficientă a acestora. Mai mult, prin limitarea creșterilor ritmului cardiac în răspuns la exercițiu, ele limitează capacitatea funcțională. Pacienții pot deveni, de asemenea, intoleranți când aceste medicamente sunt utilizate cronic la doze mari. Beta-blocantele cu proprietăți vasodilatatoare ar trebui evitate, deoarece acestea pot duce la scăderea rezistenței vasculare periferice (după sarcină) care poate exacerba fiziologia obstructivă în CMHO.

- **Blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice (BCC):** Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice inhibă intrarea calciului în celulele excitabile și astfel reduc capacitatea calciului de a acționa ca mesager intracelular. Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice au un rol limitat în tratamentul CMHO simptomatic datorită faptului că efectele lor negative inotrope, potențial benefice, sunt parțial contracarate de proprietățile lor vasodilatatoare care cresc gradientul și de efectele negative asupra conducerii cardiace. Drept urmare, ghidurile sugerează precauție în utilizarea acestor agenți în CMHO cu gradient semnificativ din cauza efectelor hemodinamice adverse potențiale. La fel ca beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu pot cauza efecte hemodinamice adverse din cauza proprietăților vasodilatatoare, iar pacienții pot deveni intoleranți atunci când sunt utilizate cronic la doze mari.
- **Anti-aritmice disopiramidă:** Disopiramida este un medicament anti-aritmic de clasa IA, care este recomandat doar pentru populația cu CMHO simptomatică, ca terapie adjuvantă pentru pacienții care nu obțin o ameliorare adecvată a simptomelor prin utilizarea exclusivă a beta-blocantelor sau a blocantelor canalelor de calciu. S-a demonstrat că este eficientă în reducerea obstrucției LVOT și în îmbunătățirea simptomelor, probabil prin efectele sale negative inotrope. Totuși, utilizarea sa este limitată de preocupările legate de siguranță și tolerabilitate, datorate efectelor sale secundare anticolinergice și prelungirii intervalului QT.
- **Terapia invazivă non-farmacologică:** Terapia invazivă non-farmacologică, inclusiv miotomia septală și ablația septală cu alcool (ASA), sunt disponibile pentru pacienții cu gradient LVOT  $\geq 50$  mmHg, clasă NYHA III sau IV și/sau sincopă exercițială recurentă, în ciuda terapiei farmacologice maxime. Aceste proceduri pot fi eficiente în reducerea obstrucției și îmbunătățirea fluxului de ieșire din ventriculul stâng (LVOT). Totuși, ele nu abordează boala miocardică subiacentă și nu reprezintă un tratament permanent, deoarece obstrucția reziduală sau recurentă poate apărea și/sau disfuncția diastolică subiacentă cu simptome poate persista. Mai mult, aceste opțiuni terapeutice necesită condiții clinice specializate și chirurghi experimentați cu echipe multidisciplinare, care nu sunt întotdeauna disponibile

pentru toți pacienții. Pentru pacienții cu boală în stadiu terminal, transplantul cardiac ortotopic este singura opțiune terapeutică eficientă.

- **Defibrilatorul cardiac implantabil (ICD):** Un ICD poate fi luat în considerare în cazul HCM pentru prevenirea decesului cardiac subit (SCD). Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) a dezvoltat un calculator de risc pentru SCD pentru a sprijini recomandările privind implantarea ICD.

Obiectivele principale ale tratamentului în HCM sunt controlul simptomelor și îmbunătățirea limitării exercițiilor fizice, abolirea sau reducerea gradientelor intraventriculare dinamice, tratamentul disfuncției ventriculare stângi și a insuficienței cardiace, controlul fibrilației atriale și al aritmiilor ventriculare, precum și prevenirea cardioembolismului. În ciuda tratamentului maxim tolerat cu opțiunile terapeutice actuale, mulți pacienți continuă să prezinte dovezi fiziopatologice ale bolii (de exemplu, gradient LVOT > 50 mmHg, mișcarea anterioară sistolică (SAM) a valvei mitrale, atriile mărite, biomarkeri cardiaci crescuți) și/sau disfuncție (Clasa NYHA II-III și scăderea statutului de sănătate raportat de pacient).

Pacienții cu CMHO experimentează simptome considerabile, deficiență funcțională și o calitate a vieții scăzută. În cadrul unei întâlniri axate pe pacienți cu HCM, 53% dintre pacienți au raportat că tratamentul lor medical „a ajutat oarecum”, lăsând mulți pacienți fără regimuri de tratament care să le ofere o ușurare constantă și semnificativă a simptomelor (Întâlnirea privind dezvoltarea medicamentelor axată pe pacienți pentru HCM, 26 iunie 2020). Prin urmare, opțiunile farmacologice și chirurgicale limitate pentru tratarea simptomelor cronice și progresive ale CMHO lasă un decalaj semnificativ în tratamentul pacienților cu CMHO și o nevoie medicală urgentă pentru o terapie țintită care să abordeze fiziopatologia de bază a bolii CMHO.

## **Eficacitate și siguranță clinică**

### ***EXPLORER-HCM***

Eficacitatea mavacamten a fost evaluată într-un studiu de fază 3 internațional multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu brațe paralele, care a înrolat 251 de pacienți adulți cu CMHO clasa II și III conform NYHA, cu FEVS  $\geq$  55% și gradient TEVS de vârf  $\geq$  50 mmHg în repaus sau provocat în momentul diagnosticării CMHO și cu gradient TEVS cu Valsalva  $\geq$  30 mmHg la screening. Majoritatea pacienților urmau tratament de fond pentru CMH, în total 96% în brațul de tratament cu mavacamten (beta-blocante: 76%, blocante ale canalelor de calciu: 20%) și 87% în brațul cu administrare de placebo (beta-blocante: 74%, blocante ale canalelor de calciu: 13%).

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie o doză inițială de 5 mg de mavacamten (123 de pacienți), fie placebo echivalent (128 de pacienți), o dată pe zi, timp de 30 de săptămâni. Doza a fost ajustată periodic pentru a optimiza răspunsul pacienților (reducerea gradientului TEVS cu manevra Valsalva) și a menține FEVS  $\geq$  50% și, de asemenea, a fost ghidată de concentrațiile plasmatice de mavacamten. În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 15 mg, în total 60 de pacienți au utilizat doza de 5 mg și 40 de pacienți au utilizat doza de

10 mg. Pe durata studiului, 3 din 7 pacienți tratați cu mavacamten au avut FEVS < 50% înainte de vizita medicală din săptămâna 30, întrerupându-li-se temporar administrarea dozei; 2 pacienți au reluat tratamentul cu aceeași doză, iar unui pacient i s-a redus doza de la 10 mg la 5 mg.

Atribuirea tratamentului a fost stratificată în funcție de clasa de referință inițială NYHA (II sau III), tratamentul curent cu beta-blocante (da sau nu) și tipul de ergometru (bandă de alergare sau bicicletă medicinală) utilizat pentru evaluarea consumului de oxigen de vârf (pVO<sub>2</sub>). Pacienții aflați sub tratament de fond dublu cu beta-blocante și cu blocante ale canalelor de calciu sau cu disopiramidă sau ranolazină au fost excluși. Pacienții cu boală infiltrativă sau de depozitare cunoscută care provoacă hipertrofie cardiacă ce imită CMHO, cum ar fi boala Fabry, amiloidoza sau sindromul Noonan cu hipertrofia VS, au fost, de asemenea, excluși.

Caracteristicile de referință inițiale, demografice și ale bolii, au fost echilibrate între mavacamten și placebo. Vârsta medie a fost de 59 de ani, 54% (mavacamten), comparativ cu 65% (placebo) au fost bărbați, indicele de masă corporală (IMC) mediu a fost de 30 kg/m<sup>2</sup>, frecvența cardiacă medie 63 bpm, tensiunea arterială medie 128/76 mmHg, iar 90% au fost caucazieni. La momentul de referință inițial, aproximativ 73% dintre subiecții randomizați se încadrau în clasa II NYHA, iar 27% se încadrau în clasa III NYHA. FEVS medie a fost 74% și valoarea medie a TEVS cu Valsalva a fost 73 mmHg. 8% primiseră terapie anterioară de reducere septală, 75% primeau tratament cu beta-blocante, 17% primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu, 14% aveau antecedente de fibrilație atrială și 23% aveau defibrilator cardioverter implantabil (23%). În studiul EXPLORER-HCM, 85 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, 45 de pacienți primeau doze de mavacamten.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a inclus o modificare, în săptămâna 30, a capacității de efort fizic măsurate prin pVO<sub>2</sub> și a simptomelor măsurate pe baza clasificării funcționale NYHA, definite ca o îmbunătățire a pVO<sub>2</sub> cu ≥ 1,5 ml/kg/min și o îmbunătățire a clasei NYHA cu cel puțin 1 SAU o îmbunătățire a pVO<sub>2</sub> cu ≥ 3,0 ml/kg/min fără agravarea clasei NYHA.

Un procent mai mare de pacienți tratați cu mavacamten a îndeplinit criteriile finale de evaluare principale și secundare în săptămâna 30, comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 2).

**Tabelul 2: Analiza criteriilor finale de evaluare principale combinate și a criteriilor finale de evaluare secundare din studiul EXPLORER-HCM**

	<b>Mavacamten</b> <b>N = 123</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 128</b>
<b>Pacienți care au îndeplinit criteriul final de evaluare principal, în săptămâna 30, n (%)</b>	45 (37%)	22 (17%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	19,4 (8,67, 30,13)	
Valoare p	0,0005	
<b>Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, mmHg</b>	N = 123	N = 128
Valoare medie (AS)	-47 (40)	-10 (30)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-35 (-43, -28)	





Valoare p	< 0,0001	
<b>Modificarea pVO<sub>2</sub> față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, ml/kg/min</b>	N = 123	N = 128
Valoare medie (AS)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	1,4 (0,6, 2)	
Valoare p	< 0,0006	
<b>Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA ≥ 1, în săptămâna 30</b>	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	34 (22, 45)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Modificarea scorului KCCQ-23 CSS<sup>†</sup> față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30</b>	N = 92	N = 88
Valoare medie (AS)	14 (14)	4 (14)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	9 (5, 13)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Referință inițială</b>	N = 99	N = 97
Valoare medie (AS)	71 (16)	71 (19)
<b>Modificarea scorului corespunzător domeniului HCMSQ SoB<sup>‡</sup> față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30</b>	N = 85	N = 86
Valoare medie (AS)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-1,8 (-2,4, -1,2)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Referință inițială</b>	N = 108	N = 109
Valoare medie (AS)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

\* - Diferența în ceea ce privește valoarea medie calculată prin metoda celor mai mici pătrate.

† - KCCQ-23 CSS = Scorul rezumatului clinic al chestionarului Kansas City cu 23 de itemi pentru evaluarea cardiomiopatiei (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Scorul rezumatului clinic (CSS, Clinical Summary Score) al KCCQ-23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23) este derivat din scorul simptomelor totale (TSS, Total Symptoms Score) și din scorul limitărilor fizice (PL, Physical Limitations) din cadrul KCCQ-23. CSS variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună. Un efect semnificativ al tratamentului asupra scorului KCCQ-23 CSS în favoarea mavacamten s-a observat pentru prima oară în săptămâna 6, iar acesta s-a menținut constant până în săptămâna 30.

‡ - HCMSQ SoB = Dispnee conform chestionarului pentru evaluarea simptomelor de cardiomiopatie hipertrofică (Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath). Scorul corespunzător domeniului HCMSQ SoB măsoară frecvența și severitatea dispneei. Scorul corespunzător domeniului HCMSQ SoB variază de la 0 la 18, scorurile mai mici reprezentând o dispnee mai puțin accentuată. Un efect semnificativ al tratamentului asupra scorului HCMSQ SoB în favoarea mavacamten s-a observat pentru prima oară în săptămâna 4, iar acesta s-a menținut constant până în săptămâna 30.

Au fost examinate o serie de caracteristici demografice, caracteristici ale bolii la momentul de referință inițial și medicamente concomitente la momentul de referință inițial, cu privire la influența lor asupra rezultatelor. Rezultatele analizei primare au favorizat în mod constant mavacamten în toate subgrupurile analizate.

#### VALOR-HCM

Eficacitatea mavacamten a fost evaluată într-un studiu de fază 3, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, derulat pe o perioadă de 16 săptămâni, cu 112 pacienți cu CMHO simptomatică, eligibili pentru terapie de reducere septală (TRS). Au fost incluși în studiu pacienți cu CMHO cu simptome grave, refractară la tratament medicamentos, și cu clasa III/IV NYHA sau cu clasa II NYHA cu sincopă sau presincopă indusă de efort. Pacienții trebuie să fi avut un gradient TEVS de vârf ≥ 50 mmHg în repaus sau provocat și FEVS ≥ 60%. Pacienții trebuie să fi fost recomandați pentru sau să fi fost luați în considerare în mod activ în ultimele 12 luni pentru TRS și să fi luat în considerare în mod activ programarea acestei proceduri.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu mavacamten sau placebo, o dată pe zi. Doza a fost ajustată periodic, în intervalul de doze de la 2,5 mg până la 15 mg, pentru a optimiza răspunsul pacientului.

Caracteristicile de referință inițiale, demografice și ale bolii, au fost echilibrate între mavacamten și placebo. Vârsta medie a fost de 60,3 ani, 51% au fost bărbați, IMC mediu a fost de 31 kg/m<sup>2</sup>, frecvența cardiacă medie 64 bpm, tensiunea arterială medie 131/74 mmHg, iar 89% au fost caucazieni. La momentul de referință inițial, aproximativ 7% dintre subiecții randomizați se încadrau în clasa II NYHA, iar 92% se încadrau în clasa III NYHA. 46% primeau tratament cu beta-blocante în monoterapie, 15% primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu în monoterapie, 33% primeau un tratament combinat cu beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu, iar 20% primeau tratament cu disopiramidă în monoterapie sau în asociere cu un alt tratament. În studiul VALOR-HCM, 45 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, 24 de pacienți primeau doze de mavacamten.

S-a demonstrat că tratamentul cu mavacamten este superior administrării de placebo în ceea ce privește îndeplinirea criteriilor finale de evaluare principale combinate în săptămâna 16 (vezi tabelul 3). Criteriul final de evaluare principal a fost compus din:

- decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS înainte de sau în săptămâna 16, sau
- pacienți care rămân eligibili pentru TRS (gradient TEVS  $\geq$  50 mmHg și clasa III-IV NYHA sau clasa II NYHA cu sincopă sau presincopă indusă de efort) în săptămâna 16.

Efectele tratamentului cu mavacamten asupra obstrucționării TEVS, capacității funcționale, stării de sănătate și biomarkerilor cardiaci au fost evaluate pe baza modificării de la momentul de referință inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește gradientul TEVS după efort fizic, procentul de pacienți cu îmbunătățiri ale clasei NYHA, scorul KCCQ-23 CSS, valoarea NT-proBNP și valoarea troponinei I cardiace. În studiul VALOR-HCM, analiza ierarhică a criteriilor finale secundare de evaluare a eficacității a demonstrat îmbunătățiri semnificative în cazul grupului de tratament cu mavacamten comparativ cu grupul cu administrare de placebo (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3: Analiza criteriilor finale de evaluare principale combinate și a criteriilor finale de evaluare secundare din studiul VALOR-HCM**

	<b>Mavacamten N = 56</b>	<b>Placebo N = 56</b>
<b>Pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare principale combinate, în săptămâna 16, n (%)</b>	10 (17,9)	43 (76,8)
Diferență tratament (ÎI 95%)	58,9 (44,0, 73,9)	
Valoare p	< 0,0001	
Decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Eligibilitatea pentru TRS pe baza criteriilor din ghid	8 (14,3)	39 (69,6)
Statusul TRS nu se poate evalua (atribuit ca îndeplinind criteriul final de evaluare principal)	0 (0,0)	2 (3,6)
<b>Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință</b>	N = 55	N = 53

<b>inițială, în săptămâna 16, (mmHg)</b>		
Valoare medie (AS)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-37,2 (-48,1, -26,2)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA <math>\geq</math> 1, în săptămâna 16</b>	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	41,1 (24,5%, 57,7%)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Modificarea scorului KCCQ-23 CSS<sup>†</sup> față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16</b>	N = 55	N = 53
Valoare medie (AS)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	9,5 (4,9, 14,0)	
Valoare p	< 0,0001	
Referință inițială	N = 56	N = 56
Valoare medie (AS)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
<b>Modificarea valorii NT-proBNP față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16</b>	N = 55	N = 53
Raport medie geometrică ng/l	0,35	1,13
Raport medie geometrică mavacamten/placebo (ÎI 95%)	0,33 (0,27, 0,42)	
Valoare p	< 0,0001	
<b>Modificarea valorii troponinei I cardiace față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16</b>	N = 55	N = 53
Raport medie geometrică ng/l	0,50	1,03
Raport medie geometrică mavacamten/placebo (ÎI 95%)	0,53 (0,41, 0,70)	
Valoare p	< 0,0001	

\* - Diferența în ceea ce privește valoarea medie calculată prin metoda celor mai mici pătrate.

† - KCCQ-23 CSS = Scorul rezumatului clinic al chestionarului Kansas City cu 23 de itemi pentru evaluarea cardiomiopatiei (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Scorul rezumatului clinic (CSS, Clinical Summary Score) al KCCQ-23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23) este derivat din scorul simptomelor totale (TSS, Total Symptoms Score) și din scorul limitărilor fizice (PL, Physical Limitations) din cadrul KCCQ-23. CSS variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună.

În studiul VALOR-HCM, criteriul final de evaluare secundar al valorii NT-proBNP în săptămâna 16 (vezi tabelul 3) a demonstrat o reducere susținută, față de valoarea de referință inițială, după tratamentul cu mavacamten comparativ cu administrarea de placebo, similar celei observate în studiul EXPLORER-HCM în săptămâna 30.

Analiza exploratorie a indicelui de masă al ventriculului stâng (IMVS) și a indicelui de volum al atriului stâng (IVAS) a demonstrat reduceri în cazul pacienților tratați cu mavacamten comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo în studiile EXPLORER-HCM și VALOR-HCM.

### **Profilul de siguranță**

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru mavacamten sunt amețelile (17%), dispneea (12%), disfuncția sistolică (5%) și sincopa (5%).

#### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu mavacamten în două studii de fază 3 sunt prezentate în tabelul de mai jos. Un total de 179 de pacienți au utilizat câte o doză zilnică de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg de mavacamten. Durata mediană a tratamentului la pacienții cărora li s-a administrat mavacamten a fost de 30,1 săptămâni (interval: între 1,6 și 40,3 săptămâni).

Reacțiile adverse incluse în tabelul 4 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA. Pentru fiecare clasificare pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței și a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse este definită ca fiind: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ); foarte rare ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelul 4: Reacții adverse**

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Foarte frecvente
	Sincopă	Frecvente
Tulburări cardiace	Disfuncție sistolică <sup>a</sup>	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvente

a - Definită ca FEVS < 50% cu sau fără simptome.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Disfuncție sistolică

În studiile clinice de fază 3, 5% (9/179) dintre pacienții din grupul de tratament cu mavacamten au prezentat reduceri reversibile ale FEVS < 50% (mediană 45%; interval: 35-49%) pe durata tratamentului. La 56% (5/9) dintre pacienți, s-au observat reduceri care nu au fost însoțite de alte manifestări clinice. La toți pacienții tratați cu mavacamten, FEVS s-a restabilit după întreruperea tratamentului, iar aceștia au finalizat participarea la studiu sub tratament.

##### Dispnee

În studiile clinice de fază 3, dispneea a fost raportată la 12,3% dintre pacienții tratați cu mavacamten, comparativ cu 8,7% în rândul pacienților cărora li s-a administrat placebo. În studiul EXPLORER-HCM, majoritatea (67%) evenimentelor de dispnee au fost raportate după ce s-a oprit tratamentul cu mavacamten, cu un interval median până la debut de 2 săptămâni (interval: 0,1-4,9) de la ultima doză.

##### Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu mavacamten la om este limitată. Mavacamten a fost administrat în doză unică de până la 144 mg la pacienții cu CMH. La această doză a fost raportată o reacție adversă gravă de reacție vasovagală, hipotensiune arterială și asistolie care a durat 38 de secunde. La subiecții sănătoși, au fost administrate doze de până la 25 mg, timp de până la 25 de zile. S-a observat o reducere a FEVS de 20% sau mai mare la 3 din 8 participanți tratați cu doze aflate la nivelul de 25 mg. Rezultatul cel mai probabil al supradozajului cu mavacamten este disfuncția sistolică. Dacă este justificat, tratamentul supradozajului cu mavacamten constă în oprirea tratamentului cu mavacamten, precum și în măsuri de susținere medicală pentru menținerea statusului hemodinamic (de exemplu, inițierea susținerii inotrope cu agenți adrenergici), inclusiv cu monitorizarea atentă a funcțiilor vitale și a FEVS și controlarea stării clinice a pacientului. Pentru reducerea absorbției în caz de supradozaj

cu mavacamten poate fi luată în considerare administrarea precoce de cărbune activat. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozajului cu medicamente, deoarece utilizarea cărbunelui activat pentru reducerea absorbției mavacamten nu a fost studiată în mod specific.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 18 octombrie 2023, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI MAVACAMTENUM și cu DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule, CAMZYOS 5 mg capsule, CAMZYOS 10 mg capsule și CAMZYOS 15 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „*în tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) la pacienții adulți cu simptome (stadiul II-III conform clasificării NYHA - New York Heart Association) persistente sub tratamentul de fond al CMHO*”, este **important**.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității mavacamtenului față de placebo în două studii controlate randomizate de fază III (EXPLORER-HCM și VALOR-HCM) privind îmbunătățirea capacității fizice (vârf de VO<sub>2</sub>) și a simptomelor clinice NYHA la săptămâna, 30 și scăderea necesității procedurilor de terapie de reducere septală la săptămâna 16, la pacienți adulți cu CMHO simptomatică (în ciuda unui tratament de fond optimizat pentru majoritatea subiecților incluși);
- demonstrarea superiorității mavacamtenului față de placebo în ceea ce privește criteriile de calitate a vieții evaluate folosind scoruri validate și specifice patologiei (scorul clinic al chestionarului KCCQ 23 și scorul domeniului de dificultăți respiratorii din chestionarul HCMSQ);
- un profil de toleranță al mavacamtenului acceptabil și comparabil cu placebo conform datelor de siguranță provenite din studiile clinice;
- o nevoie medicală parțial acoperită;

și în ciuda:

- absenței unei demonstrații clare a eficacității mavacamtenului pe criterii de morbiditate-mortalitate (având în vedere profilul epidemiologic al bolii și conform avizului experților, pare totuși dificil să se evalueze eficacitatea mavacamtenului pe criterii de mortalitate);
- unei durate de urmărire a studiilor clinice (30 de săptămâni pentru EXPLORER-HCM și 16 săptămâni pentru VALOR-HCM) care nu permite să se tragă concluzii definitive asupra eficacității și siguranței pe termen lung a mavacamtenului;



- unui posibil efect dăunător al mavacamtenului asupra funcției cardiace (reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng), care nu poate fi exclus la subiecții cu risc (pacienți cu afecțiuni intercurrente grave, cum ar fi o infecție sau o aritmie sau supuși unei intervenții chirurgicale cardiace majore);

Comisia consideră că CAMZYOS (mavacamten) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 15 mg, capsule, *aduce o îmbunătățire moderată a serviciului medical oferit (ASMR III)* în strategia terapeutică actuală a cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) la pacienții adulți cu simptome persistente (stadiul II-III conform clasificării NYHA) sub tratament de fond al CMHO.

*Locul în strategia terapeutică:*

CAMZYOS (mavacamten) este un *tratament de linia a doua* al cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) la pacienții adulți cu simptome în stadiul II-III de la New York Heart Association (NYHA) atunci când terapia de fond optimizată cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și/sau disopiramidă este inefficientă sau slab tolerată.

#### [NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare, TA913, publicat la data de 6 septembrie 2023, Mavacamten este recomandat ca *opțiune pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive simptomatice la adulții cu o clasă NYHA de 2 până la 3*, numai dacă:

- este administrat ca adjuvant la un tratament standard optimizat individual, care include beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice sau disopiramidă, cu excepția cazului în care acestea sunt contraindicate, și
- compania îl furnizează conform acordului comercial.

Tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive are ca scop gestionarea simptomelor. Îngrijirea standard constă fie în beta-blocante, fie în blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice, iar dacă simptomele persistă, se poate adăuga disopiramida. Unele persoane cu simptome necontrolate pot alege să facă o intervenție chirurgicală.

Mavacamten este primul tratament care acționează direct asupra afecțiunii, nu doar asupra simptomelor. În această evaluare, compania a solicitat ca mavacamten să fie luat în considerare doar ca tratament adjuvant pentru persoanele care primesc îngrijire standard optimizată. Aceasta reprezintă o populație mai restrânsă decât cea acoperită de autorizația de punere pe piață a mavacamtenului.

Dovezile din studiile clinice sugerează că mavacamten, asociat cu tratamentul standard, este mai eficient decât tratamentul standard singur și că poate evita sau întârzia necesitatea unei intervenții chirurgicale invazive.

Estimările cost-eficacitate pentru mavacamten se încadrează în intervalul considerat de NICE ca fiind o utilizare acceptabilă a resurselor NHS (Serviciul Național de Sănătate). Prin urmare, **mavacamten este recomandat**.

### SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2618 din 8 martie 2024 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice la pacienții adulți cu clasă NYHA II-III*”, mavacamten (Camzyos®) **este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Într-un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, proporția pacienților care au atins obiectivul primar compus (care a evaluat capacitatea de efort și clasa NYHA) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu mavacamten comparativ cu placebo.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu mavacamten. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

### IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform **raportului A23-76**, publicat la data de 24 octombrie 2023, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al mavacamtenului în comparație cu tratamentul ales de medic, considerat o terapie de comparație adecvată (ACT), la *pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO) simptomatică, clasificată NYHA clasele II-III*. **Terapia de comparație adecvată** este reprezentată de **tratamentul ales de medic, luând în considerare beta-blocantele non-vasodilatatoare, verapamilul și diltiazemul**. În ghid, beta-blocantele non-vasodilatatoare sau blocantele canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem) sunt recomandate pentru tratamentul CMHO simptomatic în cazul în care beta-blocantele sunt insuficiente sau nu sunt tolerate. Medicamentul disopiramidă nu este aprobat și nu este comercializat în Germania. Având în vedere formularea indicației terapeutice planificate, metodele non-farmacologice nu sunt considerate o opțiune terapeutică relevantă în acest caz.

Presupunând că datele privind terapia concomitentă pentru CMHO, așa cum sunt prezentate în raportul studiului, sunt corecte, nu sunt disponibile date adecvate pentru evaluarea beneficiului, din cauza proporției ridicate de pacienți din brațul comparator care nu au primit tratamentul ales de medic conform ACT.

Pentru evaluare este necesară analiza subpopulației de pacienți tratați conform ACT.

În concluzie, pentru evaluarea beneficiului suplimentar al mavacamtenului la pacienții adulți cu CMHO simptomatic, nu sunt disponibile date adecvate pentru compararea cu ACT. Prin urmare, **nu există nicio indicație a unui beneficiu suplimentar al mavacamtenului în comparație cu ACT**. Astfel, un **beneficiu suplimentar nu este dovedit**. În final, G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar.

Conform **addendum-ului A23-132**, publicat la data de 11 ianuarie 2024, compania farmaceutică a furnizat informații suplimentare, în completarea celor incluse în dosar, pentru a demonstra beneficiul suplimentar.

În ansamblu, există doar efecte pozitive ale mavacamtenului + tratamentul ales de medic în comparație cu tratamentul ales de medic.



Pentru fiecare dintre rezultatele legate de simptome (evaluat prin PGIC) și calitatea vieții legată de sănătate (evaluată prin KCCQ OSS), există **un indiciu al unui beneficiu suplimentar considerabil**. Pentru celelalte rezultate privind simptomele (evaluate prin scorul total HCMSQ și PGIS), există **un indiciu al unui beneficiu suplimentar minor**.

În concluzie, există **un indiciu al unui beneficiu suplimentar considerabil** al mavacamtenului + tratamentul ales de medic, în comparație cu tratamentul ACT (tratamentul ales de medic), care include beta-blocante non-vasodilatatoare, verapamil și diltiazem, la pacienții cu CMHO simptomatică (clasa NYHA II-III). Astfel, un **beneficiu suplimentar considerabil este dovedit**. În final, G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar.

### G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 1 februarie 2024 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al mavacamtenului față de terapia de comparație adecvată (ACT) pentru indicația terapeutică: „*Camzyos este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice la pacienții adulți cu clasa NYHA II-III*”, conform autorizației de punere pe piață din 26 iunie 2023. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de terapie conform recomandărilor medicului, luând în considerare beta-blocantele non-vasodilatatoare, verapamilul și diltiazemul.

Studiul EXPLORER-HCM de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (în fiecare caz împreună cu terapia conform indicațiilor medicului) a fost utilizat pentru a evalua beneficiul suplimentar al mavacamtenului.

Pentru a determina beneficiul suplimentar, a fost luată în considerare subpopulația care a primit terapie concomitentă pentru CMHO conform terapiei de comparație adecvate, sub formă de beta-blocante non-vasodilatatoare, verapamil sau diltiazem.

În evaluarea generală, G-BA a determinat **un indiciu al unui beneficiu suplimentar considerabil** al mavacamtenului față de terapia de comparație adecvată.

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorul autorizației de punere pe piață, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI MAVACAMTENUM și cu DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule, CAMZYOS 5 mg capsule, CAMZYOS 10 mg capsule și CAMZYOS 15 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „*CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 16 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Finlanda Franța, Germania, Grecia, Olanda, Portugalia, Polonia, Slovenia, Slovacia, Marea Britania, Suedia și Ungaria.

#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

##### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Înțelegerea prognosticului CMH este esențială pentru ghidarea îngrijirii pacienților și consilierea acestora. Factori precum vârsta de debut, mutațiile genetice, gradul de hipertrofie, prezența simptomelor și complicațiile influențează semnificativ evoluția pe termen lung. O înțelegere nuanțată a acestor indicatori prognostici este crucială pentru ca medicii să poată adapta strategiile de tratament și să optimizeze rezultatele pacienților.

Evoluția pe termen lung a pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică (HCM) este, în general, favorabilă, iar majoritatea acestora au o speranță de viață normală, fără limitări sau complicații semnificative. Cu toate acestea, un număr redus de persoane cu HCM prezintă un risc de complicații, inclusiv insuficiență cardiacă și moarte subită. Riscul de complicații cardiace poate varia între familii și chiar între membrii aceleiași familii.

Având în vedere acestea, pacienții adulți diagnosticați cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă **nu prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.**

##### **4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

În studiul EXPLORER-HCM, la pacienții cu CMHO simptomatic în clasele NYHA II sau III, mavacamtenul a fost semnificativ mai eficient din punct de vedere statistic decât placebo în îmbunătățirea clasei NYHA și a capacității de efort (pVO<sub>2</sub>), conform rezultatului compozit principal.

În studiul VALOR-HCM, la pacienții cu CMHO simptomatic în clasele NYHA III sau IV (sau clasa II cu sincopă de efort sau aproape sincopă), un număr semnificativ mai mic de pacienți au fost eligibili pentru SRT la săptămâna 16 în grupul mavacamten comparativ cu grupul placebo.

Rezultatele ambelor studii pivot au fost semnificativ favorabile pentru mavacamten în ceea ce privește obiectivele secundare cheie, inclusiv:

- îmbunătățirea cu cel puțin o clasă NYHA,
- scăderea gradientului maxim LVOT post-efort,
- îmbunătățirea calității vieții (HRQoL) conform scorului CSS al KCCQ-23, considerată clinic semnificativă de expertul CADTH.

Studiul EXPLORER-HCM a evaluat simptomele bolii, iar pacienții din grupul mavacamten au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului domeniului SoB din HCMSQ, comparativ cu placebo. Studiul VALOR-HCM a raportat reduceri semnificative ale biomarkerilor la pacienții tratați cu mavacamten comparativ cu placebo.

Deși rezultatele descriptive pentru studiul VALOR-HCM sunt disponibile până la săptămâna 32, nu este clar dacă mavacamtenul poate reduce necesitatea SRT pe termen lung la pacienții cu CMH obstructiv simptomatic. De asemenea, nu au fost disponibile dovezi directe care să compare mavacamtenul cu SRT.

Doar studiul VALOR-HCM a inclus pacienți care utilizau disopiramidă; totuși, în absența unor analize de subgrup bazate pe utilizarea disopiramidei la momentul inițial, eficacitatea comparativă a disopiramidei față de mavacamten la pacienții cu CMH obstructiv simptomatic rămâne necunoscută.

În studiul EXPLORER-HCM, mavacamtenul a fost evaluat ca terapie adjuvantă la tratamentul de primă linie cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, astfel că eficacitatea sa ca terapie de primă linie sau de a treia linie după disopiramidă nu este cunoscută. De asemenea, nu se cunoaște eficacitatea mavacamtenului în combinație cu disopiramida și beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu.

În ambele studii pivot, ratele generale de evenimente adverse (AE) și evenimente adverse grave (SAE) au fost comparabile între grupurile mavacamten și placebo. În studiul EXPLORER-HCM, un pacient din grupul placebo a suferit moarte subită, iar în studiul VALOR-HCM nu au fost raportate decese până la săptămâna 32.

Rezultatele de siguranță au arătat că mavacamtenul a fost bine tolerat și, în general, comparabil cu placebo, fără semnale noi de siguranță identificate în studiul MAVA-LTE la pacienții din cohorta EXPLORER-LTE.

Având în vedere cele de mai sus, **medicamentul cu DC Camzyos (DCI Mavacamtenum) determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.**

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor publicate pe site-ul [www.orpha.net](http://www.orpha.net), cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, având codul ORPHA:99739, prezintă o prevalență de sub 5 cazuri la 10.000 de persoane. Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

În concluzie, **cardiomiopatie hipertrofică obstructivă reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol și care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane conform site-ului Orphanet.**



### Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

#### **Conform RCP DC Camzyos:**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu cardiomiopatie.

Înainte de inițierea tratamentului, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a pacienților trebuie evaluată prin ecocardiografie. Dacă FEVS este < 55%, tratamentul nu trebuie inițiat.

Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să prezinte un test de sarcină negativ.

Pentru determinarea dozei corespunzătoare de mavacamten, se indică genotiparea citocromului P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) la pacienți. Pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 pot prezenta expuneri crescute la mavacamten (de până la 3 ori), ceea ce poate duce la un risc crescut de disfuncție sistolică, în comparație cu metabolizatorii normali. Dacă tratamentul este inițiat înainte de determinarea fenotipului CYP2C19, pacienții trebuie să urmeze instrucțiunile de dozare pentru metabolizatorii lenți (vezi figura 1 și tabelul 1) până la determinarea fenotipului CYP2C19.

#### *Doze*

Intervalul dozelor este cuprins între 2,5 mg și 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg).

#### *Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 5 mg, o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul tractului de ejeție al ventriculului stâng (TEVS) cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 1).

#### *Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19*

Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 15 mg o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul TEVS cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 2).

După stabilirea unei doze de întreținere individualizate, pacienții trebuie evaluați la intervale de 12 săptămâni (vezi figura 3). Dacă la orice vizită medicală valoarea FEVS a pacientului este < 50%, tratamentul trebuie întrerupt timp de 4 săptămâni și până când FEVS revine la o valoare  $\geq$  50% (vezi figura 4).

În cazul pacienților cu o boală intercurrentă, cum ar fi infecție severă sau aritmie (inclusiv fibrilație atrială sau alte tahiaritmii necontrolate), care poate afecta funcția sistolică, se recomandă evaluarea FEVS, iar creșterile dozei nu sunt recomandate până la rezolvarea bolii intercurrente.

La pacienții care nu au prezentat niciun răspuns (de exemplu, nicio îmbunătățire a simptomelor, a calității vieții, a capacității de efort fizic, a gradientului TEVS) după 4-6 luni de tratament cu doza maximă tolerată, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.



#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Tratamentul trebuie administrat o dată pe zi, în timpul sau în afara meselor, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsula trebuie înghițită întregă, cu apă.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

**Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.** Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 5.

**Tabelul 5: Calculul costurilor terapiei**

	<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>Preț cost terapie/ an calendaristic (lei)</b>
<b>CAMZYOS 2,5 mg capsule – fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19</b>	8.518,32	304,22	<b>111.040,3</b>
<b>CAMZYOS 5 mg capsule – fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19</b>	8.518,32	304,22	<b>111.040,3</b>

#### Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

## 5. PUNCTAJ

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

Criterii de evaluare	Punctaj
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>

## 6. CONCLUZII

- Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) este o boală a miocitelor cardiace cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutații în genele proteinelor sarcomerice și asociate sarcomerului, care codifică elemente ale aparatului contractil al inimii.
- Tipul și severitatea simptomelor HCM obstructive (CMHO) pot varia semnificativ de la o persoană la alta, chiar și în cadrul aceleiași familii. Mulți oameni cu CMHO prezintă puține simptome sau nu au deloc. Primele simptome ale CMHO pot apărea la orice vârstă, dar cel mai frecvent încep la începutul vieții adulte. Simptomele sunt adesea ușoare, dar pot deveni mai severe în timp.
- Presupunând că aproximativ 70% dintre pacienții cu HCM prezintă fenotipul obstructiv, prevalența CMHO simptomatică în populația adultă este estimată sub aproximativ 5 cazuri la 10.000 de persoane.
- În prezent, nu există terapii aprobate specifice pentru boală sau terapii țintite pe sarcomer pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă în Uniunea Europeană.
- Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) afirmă că, în absența unor studii clinice randomizate de amploare, terapia farmacologică este administrată pe bază empirică pentru a îmbunătăți capacitatea funcțională, a reduce simptomele și a preveni progresia bolii.
- Opțiunile farmacologice și chirurgicale limitate pentru tratarea simptomelor cronice și progresive ale CMHO lasă un decalaj semnificativ în tratamentul pacienților cu CMHO și o nevoie medicală urgentă pentru o terapie țintită care să abordeze fiziopatologia de bază a bolii CMHO.
- Siguranța și eficacitatea tratamentului cu mavacamten la pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO) simptomatică (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) au fost evaluate într-un studiu de fază III, internațional multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu brațe paralele (EXPLORER-HCM) și într-un studiu de fază 3, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (VALOR-HCM).

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI MAVACAMTENUM** și cu **DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule, CAMZYOS 5 mg capsule, CAMZYOS 10 mg capsule și CAMZYOS 15 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI MAVACAMTENUM** și cu **DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule, CAMZYOS 5 mg capsule, CAMZYOS 10 mg capsule și CAMZYOS 15 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Camzyos ([Camzyos, mavacamten](#))
2. EPAR Camzyos ([Camzyos, INN-mavacamten](#))
3. Aviz HAS ([CAMZYOS 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg](#).)
4. NICE GUIDANCE ([Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy](#))
5. SMC ADVICE ([mavacamten-camzyos-final-march-2024-for-website.pdf](#))
6. Decizie IQWIG ([A23-76 - Mavacamten - Extract of dossier assessment - Version 1.0](#))
7. Addendum IQWIG ([A23-132 - Mavacamten - Addendum to Project A23-76 - Version 1.0](#))
8. Decizie G-BA ([Resolution](#))
9. Ghiduri ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines>)
10. Ghiduri AHA (<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circresaha.116.309348>)
11. NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy/>)
12. Orphanet ([Orphanet: Rare familial disorder with hypertrophic cardiomyopathy](#))
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430788/>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>
15. <https://www.heart.org/en/health-topics/cardiomyopathy/what-is-cardiomyopathy-in-adults/hypertrophic-cardiomyopathy>
16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067367392730X>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595355/>

Raport finalizat în data de: 25.02.2025

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**