



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MAVACAMTENUM

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

Data depunerii dosarului

26.03.2024

Numărul dosarului

9945

65 puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Mavacamtenum
1.2.1. DC: CAMZYOS 2,5 mg capsule
1.2.2. DC: CAMZYOS 5 mg capsule
1.2.3. DC: CAMZYOS 10 mg capsule
1.2.4. DC: CAMZYOS 15 mg capsule
1.3. Cod ATC: C01EB24
1.4. Data eliberării APP: 26 Junie 2023
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

| | |
|--------------------------------------|---|
| Forma farmaceutică | capsule |
| Concentrație | 2,5 mg, 5mg, 10mg, 15 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | |
| pentru CAMZYOS 2,5 mg capsule | Blist.PVC-PCTFE/foleie de Al x 28 caps. |
| pentru CAMZYOS 5 mg capsule | |
| pentru CAMZYOS 10 mg capsule | |
| pentru CAMZYOS 15 mg capsule | |

- 1.8. Preț conform Avizelor Ministerului Sănătății nr. 19722/27.09.2023, 19724/27.09.2023, 19725/27.09.2023, 19726/27.09.2023

| | |
|---|-------------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj indiferent de concentrație | 8301.29 lei |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 296,47 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Camzyos

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

Doze

Intervalul dozelor este cuprins între 2,5 mg și 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg). Bioechivalența dintre concentrații nu a fost confirmată printr-un studiu de bioechivalență la om; prin urmare, este interzisă utilizarea mai multor capsule pentru a obține o doză prescrisă și trebuie utilizată o capsulă cu concentrația corespunzătoare dozei.

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 eiecție 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

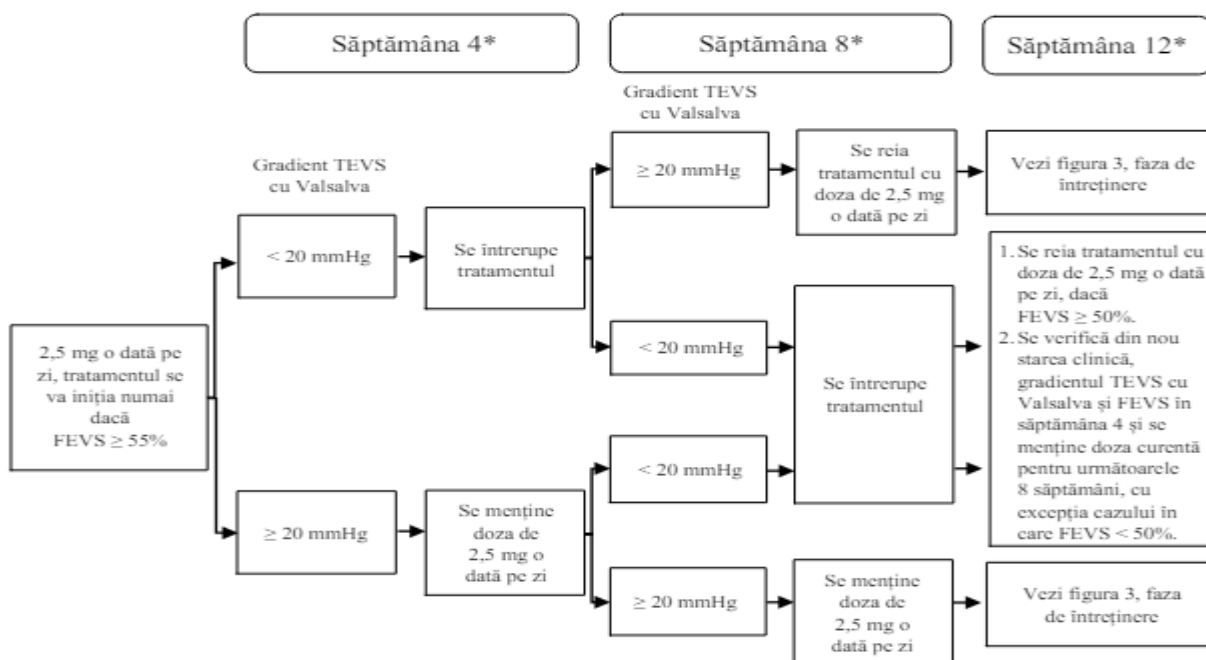
Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 15 mg o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul TEVS cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura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

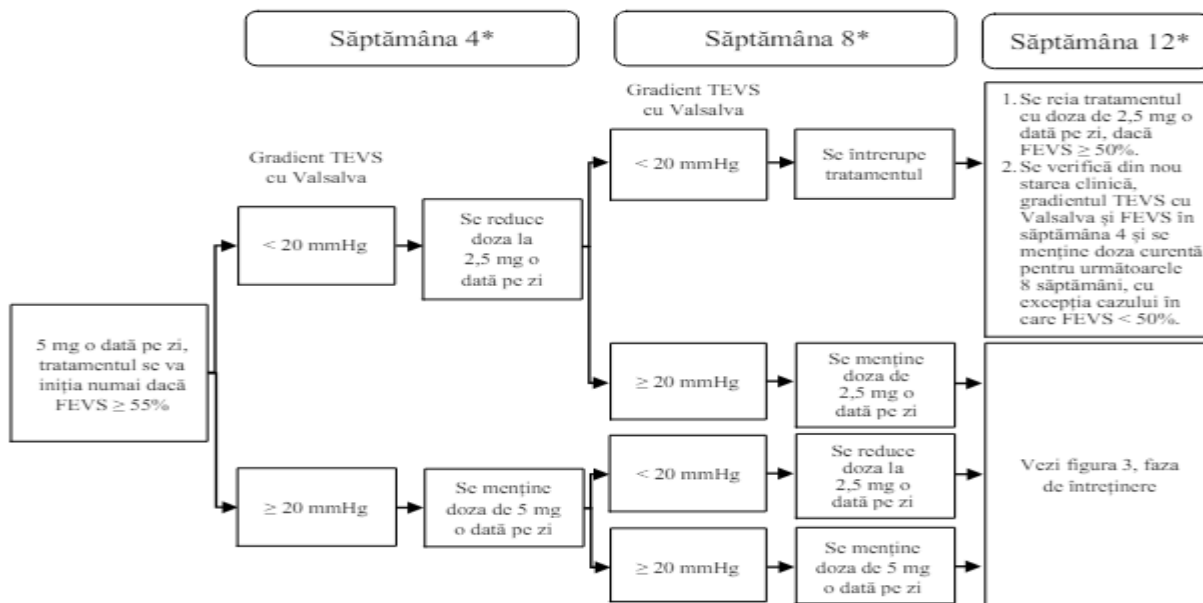
La pacienții care nu au prezentat niciun răspuns (de exemplu, nicio îmbunătățire a simptomelor, a calității vieții, a capacității de efort fizic, a gradientului TEVS) după 4-6 luni de tratament cu doza maximă tolerată, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.

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



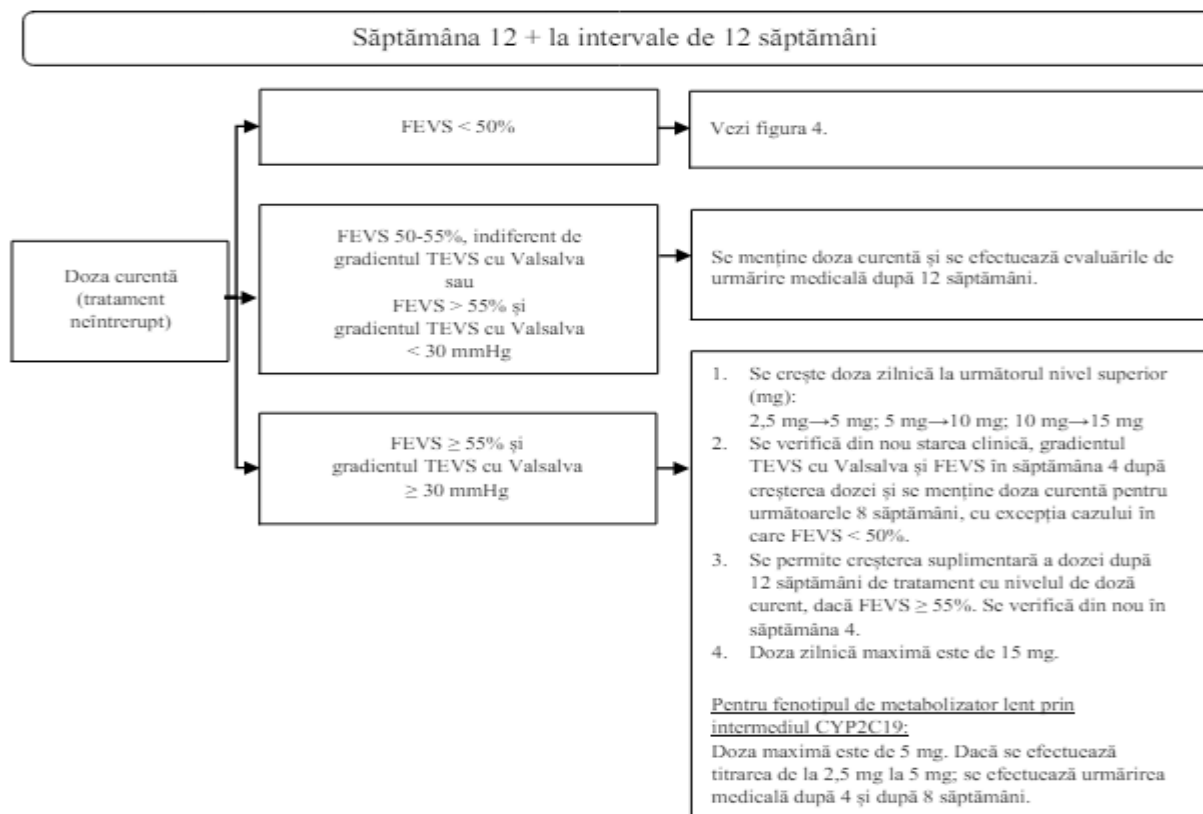
* Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este < 50% la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este ≥ 50% (vezi figura 4).
 FEVS = fracția de eiecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de eiecție al ventriculului stâng

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



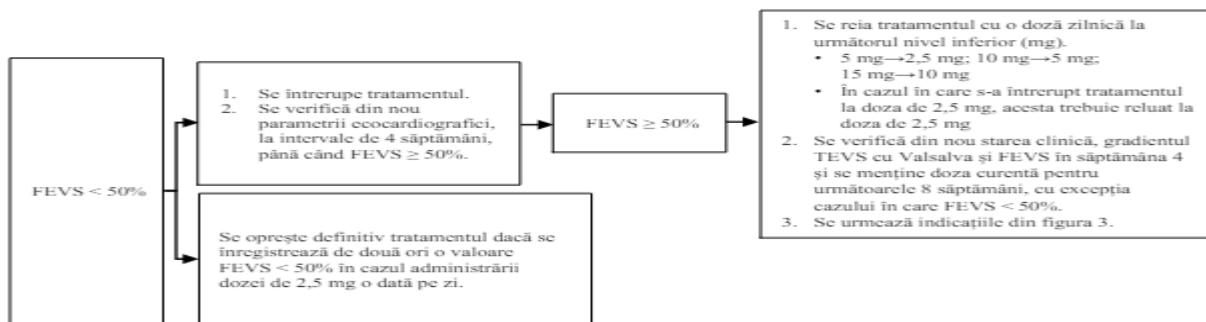
* Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este < 50% la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este ≥ 50% (vezi figura 4).
 FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție al ventriculului stâng

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

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 |
|---|--|---|
| Inhibitori | | |
| Administrarea cu o asociere a unui inhibitor puternic al CYP2C19 și a unui inhibitor puternic al CYP3A4 | Contraindicat (vezi pct. 4.3). | Contraindicat (vezi pct. 4.3). |
| Inhibitor puternic al CYP2C19 | Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: 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 (vezi pct. 4.5). | 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 (vezi pct. 4.5). |
| Inhibitor puternic al CYP3A4 | Contraindicat (vezi pct. 4.3). | Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). |
| Inhibitor moderat al CYP2C19 | Nu este necesară ajustarea dozei. Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: 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 (vezi pct. 4.5). | Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 5 mg. Trebuie redusă doza cu un nivel sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5). |
| 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 (vezi pct. 4.5). | Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). |
| Inductori | | |
| 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 (vezi pct. 4.5). | 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 (vezi pct. 4.5). 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 (vezi pct. 4.5). | Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). |

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



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 m²) până la moderată (RFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²). Nu se pot face recomandări privind dozele administrate pacienților cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m²), 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. 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.

Tratamentul trebuie administrat o dată pe zi, în timpul sau în afara meselor, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, la pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 și fenotip nedeterminat al CYP2C19.
- Tratament concomitent cu o asociere de inhibitor puternic al CYP2C19 și inhibitor puternic al CYP3A4.

Mecanism de acțiune: 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 DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Camzyos a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Mavacamtenum pentru indicația terapeutică: „**CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți,**” prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

DETM consideră că doar pentru o anumită categorie de pacienți inclusă în indicația aprobată pot fi validate criteriile din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Categoria de pacienți este reprezentată de pacienți pentru care terapia cu mavacamten este o terapie de asociere de linia a II-a, recomandată pacienților care au rămas simptomatici în pofida terapiei de primă intenție cu betablocante, sau cu calciu blocante.

2. GENERALITĂȚI DESPRE CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatiile sunt definite ca afecțiuni structurale și funcționale ale miocardului ventricular care nu sunt explicate de limitarea fluxului arterial coronarian sau de condiții anormale de umplere ventriculară dar care afectează funcția mecanică sau electrică a inimii.

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) a elaborat un sistem de clasificare, bazat pe diferențele morfologice și funcționale ale cardiomiopatiilor:

- cardiomiopatia hipertrofică (CMH)
- cardiomiopatia aritmogenă (CMA)
- cardiomiopatia dilatativă (CMD)
- cardiomiopatia restrictivă (CMR)
- neclasificate.

Totodată ESC a propus gruparea cardiomiopatiilor în subtipuri familiale/genetice și non-familiale/non-genetice.

Altă clasificare a cardiomiopatiilor este reprezentată de încadrarea ca afecțiune primară sau afecțiune secundară, în cea de-a doua situație cardiomiopatia reprezentând manifestarea unei afecțiuni sistemice.

Prevalența cardiomiopatiei hipertrofice variază în funcție de cazurile clinice sau subclinice luate în considerare, vârsta pacienților evaluați și de complexitatea criteriilor de diagnostic aplicate.

Prevalența hipertrofiei cardiace asimptomatice inexplicabile la tinerii adulți din Statele Unite a fost raportată în intervalul de 1:500.

Cardiomiopatia hipertrofică simptomatică bazată pe datele medicale ale pacienților a fost estimată la < 1:3000 de adulți în Statele Unite. Însă, prevalența cardiomiopatiei hipertrofice este mai mare, având în vedere existența cazurilor nediagnosticsate. Conform datelor existente în literatura de specialitate există o distribuție egală a cardiomiopatiei hipertrofice în funcție de sex, deși femeile sunt diagnosticate mai puțin frecvent decât bărbații. Au fost raportate diferențe de prevalență în funcție de rasă și etnie.

Estimările prevalenței cardiomiopatiei hipertrofice variază în diferite țări. Astfel,

- prevalența estimată a cardiomiopatiei hipertrofice în Franța este de 10 la 10.000 de locuitori, conform unui articol publicat în anul 2020 privind rezultatele unui studiu desfășurat în Franța.
- prevalența medie anuală a cardiomiopatiei hipertrofice este de 4.15/10.000 de locuitori în UK și de 8.61/10,000 de locuitori în Germania, conform unor statistici realizate în anul 2022, cu datele din UK din anii 2009 (1 aprilie) – 2020 (30 octombrie) și din Germania din anii 2011-2019.

Estimările proporției de pacienți cu cardiomiopatiei hipertrofice care au forma obstructivă a bolii variază de la 22% la 70%. S-a demonstrat că prevalența cardiomiopatiei hipertrofice obstructive crește odată cu vârsta.

Cardiomiopatia hipertrofică reprezintă cea mai frecventă afecțiune cardiacă de origine genetică fiind caracterizată printr-o îngroșare anormală a pereților inimii, în principal a ventriculului stâng, predominând cel mai adesea afectarea septului interventricular, fără a exista o cauză clinică detectabilă (ca de ex. hipertensiune arterială severă, stenoză aortică severă, etc.). Studiile efectuate au evidențiat importante modificări morfopatologice ale cordului hipertrofiat precum existența unui aranjament dezorganizat al celulelor musculare cardiace ale septului, dezorganizarea arhitecturii miofibrilare, grade variabile de fibroză miocardică și îngroșarea arterelor coronare intramurale mici. Datele din literatura de specialitate atestă că aproape jumătate din cazurile de cardiomiopatie hipertrofică prezintă un istoric familial compatibil cu transmiterea autozomal dominantă, fiind implicate mutații ale genelor care codifică proteine sarcomerice. Cele mai frecvente mutații sunt reprezentate de mutația lanțului greu al β miozinei MYH7 și mutația proteinei C de legare a miozinei MYBPC3. Există mutații ale proteinelor non-sarcomerice în genele care controlează metabolismul cardiac și care determină apariția bolilor de depozitare ale glicogenului (boala Danon, boala Pompe și boala Fabry). Acestea determină apariția hipertrofiei cardiace care este dificil de diferențiat din punct de vedere ecocardiografic de cardiomiopatia hipertrofică ereditară.

Din punct de vedere fiziopatologic cardiomiopatia hipertrofică este caracterizată de hipercontractilitatea, hipertrofia și reducerea complianței ventriculului stâng.

Unele date din literatura de specialitate evidențiază că 66% dintre cazurile de cardiomiopatie hipertrofică asociază obstrucția tractului de ejeție al ventriculului stâng. Aceasta este cauzată de acțiunea combinată a hipertrofiei ventriculare stângi, a mișcării sistolice anterioare a valvei mitrale și a ejeției ventriculare rapide.

Caracteristicile clinice și morfologice relevante ale bolii variază în concordanță cu mutația genetică subiacentă. De exemplu, hipertrofia marcantă apare mai frecvent în mutația lanțului greu al β -miozinei, în timp ce mutațiile troponinei T se asociază cu hipertrofie ușoară, dar cu un risc crescut de moarte subită cardiacă.

Hipertrofia ventriculară poate fi absentă anterior adolescenței, ceea ce face dificil diagnosticul la copii. Cardiomiopatia hipertrofică cauzată de mutația proteinei de legare a miozinei poate să nu se manifeste până la decada a șasea de viață, sau mai târziu.

În ceea ce privește gradul de afectare cardiacă al rudelor de gradul întâi ale pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică familială, rezultatele unor studii ecocardiografice au evidențiat că aproape o treime dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu forma familială de boală, prezintă semne de boală, deși la mulți din acești pacienți gradul de hipertrofie este mic, nu este prezent gradient presional în tractul de ejeție, iar simptomele nu sunt importante.

Tabloul clinic al cardiomiopatiei hipertrofice este foarte variabil: de la status asimptomatic la insuficiență cardiacă progresivă sau moarte subită. Pacienții pot prezenta durere toracică, dispnee (în special de efort), palpitații, lipotimie, sincopă sau presincopă (de obicei de efort), aritmiile cardiace.

Datele din literatura de specialitate atestă că cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă la tineri este reprezentată de cardiomiopatia hipertrofică. Moartea subită cardiacă poate apare la orice vârstă, însă rata cea mai înaltă (până la 6% pe an) apare la adolescenți sau la adulții tineri.

Dintre factorii de risc asociați cu moartea subită fac parte:

- hipertrofie ventriculară stângă masivă (>30 mm la ecocardiografie)
- istoric familial de moarte subită cardiacă (<50 ani),
- tahicardie ventriculară nesuținută la monitorizarea Holter de 24 de ore
- sincopă inexplicabilă în antecedente

- răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort (răspuns plat sau hipotensiv).

Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă nediagnosticată și netratată rămâne cea mai frecventă cauză de moarte cardiacă subită la tineri și la sportivii de competiție din cauza aritmiei ventriculare fatale.

Diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică se bazează pe identificarea hipertrofiei ventriculare stângi prin orice metodă imagistică. Însă dintre alternativele imagistice existente pentru identificarea cardiomiopatiei hipertrofice, ecocardiografia rămâne elementul central de diagnostic și monitorizare al acestei afecțiuni. Pentru stabilirea fenotipului bolii este necesară identificarea fibrozei miocardice, anomaliilor morfologice ale aparatului valvular mitral, anomaliilor microcirculației coronariene și modificările electrocardiografice. Având în vedere cauzele diverse ale bolii, identificarea hipertrofiei ventriculare stângi care nu este explicată de anomaliile de umplere ventriculară este necesară stabilirea cauzei subiacente. Pentru mulți pacienți, acest algoritm include teste speciale de laborator și analize genetice.

Din punct de vedere imagistic (ecocardiografie, RMN, sau CT), cardiomiopatia hipertrofică la adulți este definită ca o hipertrofie ventriculară mai mare de 15 mm în unul sau mai multe segmente ale ventriculului stâng.

Convențional, obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng este definită ca un gradient presional maxim ≥ 30 mmHg în tractul de ejecție al ventriculului stâng în repaus sau în timpul manevrelor de provocare. Un gradient mai mare de 50 mmHg este considerat a fi valoarea la care obstrucția devine hemodinamic semnificativă.

Identificarea obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng este importantă pentru abordarea terapeutică și evaluarea riscului de moarte subită cardiacă.

Deși cardiomiopatia hipertrofică obstructivă a fost asociată cu un risc crescut de moarte cardiacă subită și de apariție a insuficienței cardiace, rezultatele mai multor studii au arătat că pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, tratați timpuriu în centrele de referință terțiare au un prognostic acceptabil pe termen lung, care este asemănător cu cel al pacienților de vârstă și de sex corespunzător în populația generală.

Strategia terapeutică a cardiomiopatiei hipertrofice include tratamentul simptomelor și prevenirea morții subite cardiace la pacient. Recomandările ghidului european și ale ghidului american privind managementul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive este redat în cele ce urmează.

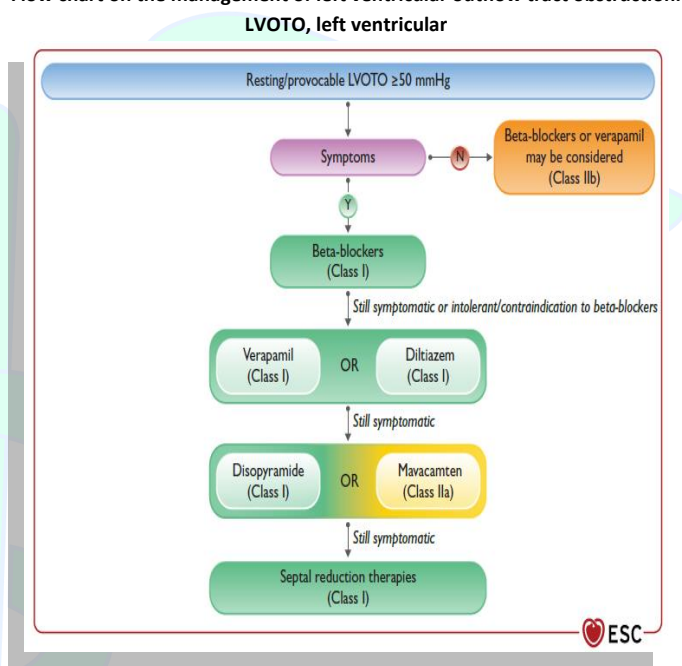
3. MANAGEMENTUL CARDIOMIOPATIEI HIPERTROFICE OBSTRUCTIVE RECOMANDAT DE GHIDUL EUROPEAN DE CARDIOLOGIE ȘI DE GHIDUL AMERICAN DE CARDIOLOGIE

Recomandările ghidului european de cardiologie ediția 2023 intitulat „Guidelines for the management of cardiomyopathies”, sunt prezentate în tabelele și figura următoare.

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| Non-vasodilating beta-blockers, titrated to maximum tolerated dose, are recommended as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{631-633,648-650} | I | B |
| Verapamil or diltiazem, titrated to maximum tolerated dose, are recommended to improve symptoms in symptomatic patients with resting or provoked ^c LVOTO who are intolerant or have contraindications to beta-blockers. ^{633,637-641} | I | B |
| Disopyramide, ^d titrated to maximum tolerated dose, is recommended in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ⁶³²⁻⁶³⁴ | I | B |
| Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in adult patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{622,642-646} | IIa | A |

| | | |
|--|-----|---|
| Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered as monotherapy in symptomatic adult patients with resting or provoked ^c LVOTO (exercise or Valsalva manoeuvre) who are intolerant or have contraindications to beta-blockers, verapamil/diltiazem, or disopyramide. ^{622,644-646} | IIa | B |
| Oral or i.v. beta-blockers and vasoconstrictors should be considered in patients with severe provokable ^c LVOTO presenting with hypotension and acute pulmonary oedema who do not respond to fluid administration. ⁶²⁷ | IIa | C |
| Disopyramide, titrated to maximum tolerated dose, may be considered as monotherapy in patients who are intolerant to or have contraindications to beta-blockers and verapamil/diltiazem to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ⁶³² | IIb | C |
| Beta-blockers or verapamil may be considered in selected cases in asymptomatic patients with resting or provoked ^c LVOTO to reduce LV pressures. ^{623,639} | IIb | C |
| The cautious use of low-dose diuretics may be considered in symptomatic LVOTO to improve exertional dyspnoea. | IIb | C |

Flow chart on the management of left ventricular outflow tract obstruction.



Recommendations for treatment of left ventricular outflow tract obstruction (general measures)

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| Avoidance of digoxin and arterial and venous dilators, including nitrates and phosphodiesterase inhibitors, should be considered, if possible, in patients with resting or provokable LVOTO. ^{626,627} | IIa | C |
| Restoration of sinus rhythm or appropriate rate control should be considered before invasive management of LVOTO in patients with new-onset or poorly controlled AF. ^{629,630} | IIa | C |

AF, atrial fibrillation; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction.

^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.

ATPase, adenosine triphosphatase; i.v., intravenous; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cProvocation with Valsalva manoeuvre, upright exercise, or oral nitrates if unable to exercise. ^dQTc interval should be monitored during up-titration of disopyramide and the dose reduced if it exceeds 500 ms.

Recomandările ghidului american de cardiologie ediția 2024 intitulat „Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy”, sunt prezentate în tabelul următor.

| COR | LOE | RECOMMENDATIONS |
|---------|----------------|---|
| 1 | B-NR | 1. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, nonvasodilating beta blockers, titrated to effectiveness or maximally tolerated doses, are recommended. ¹⁻³ |
| 1 | B-NR† C-LD‡ | 2. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, for whom beta blockers are ineffective or not tolerated, substitution with nondihydropyridine calcium channel blockers (eg, verapamil,† diltiazem‡) is recommended. ⁴⁻⁶ |
| 1 | B-R | 3. For patients with obstructive HCM who have persistent symptoms* attributable to LVOTO despite beta blockers or nondihydropyridine calcium channel blockers, adding a myosin inhibitor (adult patients only), or disopyramide (in combination with an atrioventricular nodal blocking agent), or SRT performed at experienced centers,§ is recommended. ⁷⁻¹⁴ |
| 1 | C-LD | 4. For patients with obstructive HCM and acute hypotension who do not respond to fluid administration, intravenous phenylephrine (or other vasoconstrictors without inotropic activity), alone or in combination with beta-blocking drugs, is recommended. ¹⁵ |
| 2b | C-EO | 5. For patients with obstructive HCM and persistent dyspnea with clinical evidence of volume overload and high left-sided filling pressures despite other HCM GDMT, cautious use of low-dose oral diuretics may be considered. |
| 2b | C-EO | 6. For patients with obstructive HCM, discontinuation of vasodilators (eg, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers) or digoxin may be reasonable because these agents can worsen symptoms caused by dynamic outflow tract obstruction. |
| 3: Harm | C-LD | 7. For patients with obstructive HCM and severe dyspnea at rest, hypotension, very high resting gradients (eg, >100 mm Hg), as well as all children <6 weeks of age, verapamil is potentially harmful. ^{4,16} |

*Symptoms include effort-related dyspnea or chest pain and occasionally other exertional symptoms (eg, syncope, near syncope) that are attributed to LVOTO and interfere with everyday activity or quality of life.

†Symbol corresponds to the Level of Evidence for verapamil.

‡Symbol corresponds to the Level of Evidence for diltiazem.

§Comprehensive or primary HCM centers with demonstrated excellence in clinical outcomes for these procedures

Conform aceluiași ghid american de cardiologie rolul principal al terapiei farmacologice destinată cardiomiopatiei hipertrofice obstructive este acela de ameliorare a simptomelor. În general, beta-blocantele nevasodilatatoare sunt considerate terapie de primă linie. Blocantele canalelor de calciu - verapamil sau diltiazem - sunt considerate alternative la terapia cu beta-blocante. Pentru pacienții care nu răspund la aceste terapii, administrarea de disopiramidă sau mavacamten (un inhibitor de miozină cardiacă) sau reducerea septului interventricular reprezintă următorul pas. În vederea optimizării terapiei cardiomiopatiei hipertrofice simptomatice, obstructive se impune evitarea medicamentelor care pot favoriza accentuarea obstrucției existente cum ar fi dihidropiridinele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sau inhibitorii de receptori ai angiotensinei sau diureticele în doze mari. Diureticele în doză mică, atunci când sunt asociate la alte medicamente de primă linie, sunt uneori utile pentru pacienții cu dispnee persistentă sau simptome congestive.

OBSERVAȚIE DETM

Medicamentele cu DCI Verapamil și Diltiazem nu au indicația de cardiomiopatie hipertrofică menționată în RCP aprobate la nivel național și publicate pe site-ul ANMDMR la secțiunea *Nomenclator*. Medicamentele cu DCI Propranololum au indicația de cardiomiopatie hipertrofică aprobată la național. RCP aferente DCI Propranololum pot fi consultate pe site-ul ANMDMR, la secțiunea *Nomenclator*.

4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI MAVACAMTENUM

Studiul clinic cu protocol MYK-461- 005 (Studiul 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, care în momentul diagnosticării CMHO, la screening, prezentau clasa II sau III NYHA, FEVS \geq 55% și

- gradient TEVS de vârf \geq 50 mmHg în repaus
sau
- gradient TEVS \geq 30 mmHg obținut cu ajutorul manevrei Valsalva.

Majoritatea pacienților urmau tratament de fond pentru CMH:

- 96% dintre pacienții alocați pe brațul de tratament cu mavacamten urmau tratament cu:
 - beta-blocante: 76% dintre pacienți,
 - blocante ale canalelor de calciu: 20% dintre pacienți
și
- 87% dintre pacienții alocați pe brațul cu administrare de placebo urmau tratament cu:
 - beta-blocante: 74% dintre pacienți
 - blocante ale canalelor de calciu: 13% dintre pacienți.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra:

- doză inițială de 5 mg de mavacamten (123 de pacienți), o dată pe zi, timp de 30 de săptămâni
sau
- 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%, ajustarea fiind ghidată de concentrațiile plasmatice de mavacamten.

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 15 mg, un număr de:

- 60 de pacienți au utilizat doza de 5 mg
și
- 40 de pacienți au utilizat doza de 10 mg.

Toți subiecții din grupul mavacamten și 98,4% dintre subiecții din grupul placebo au luat cel puțin 1 medicament concomitent. În cadrul grupurilor de tratament, cele mai comune 3 clase de medicamente administrate concomitent au fost următoarele, conform RCP Camzyos:

- **agenți beta-blocanți (78,9% în grupul mavacamten și 75,0% în grupul placebo)**
- **agenți de modificare a profilului lipidic (46,3% în grupul mavacamten și 47,7% în grupul placebo)**
- **agenți antitrombotici (35,0% în grupul mavacamten și 43,8% în grupul placebo).**

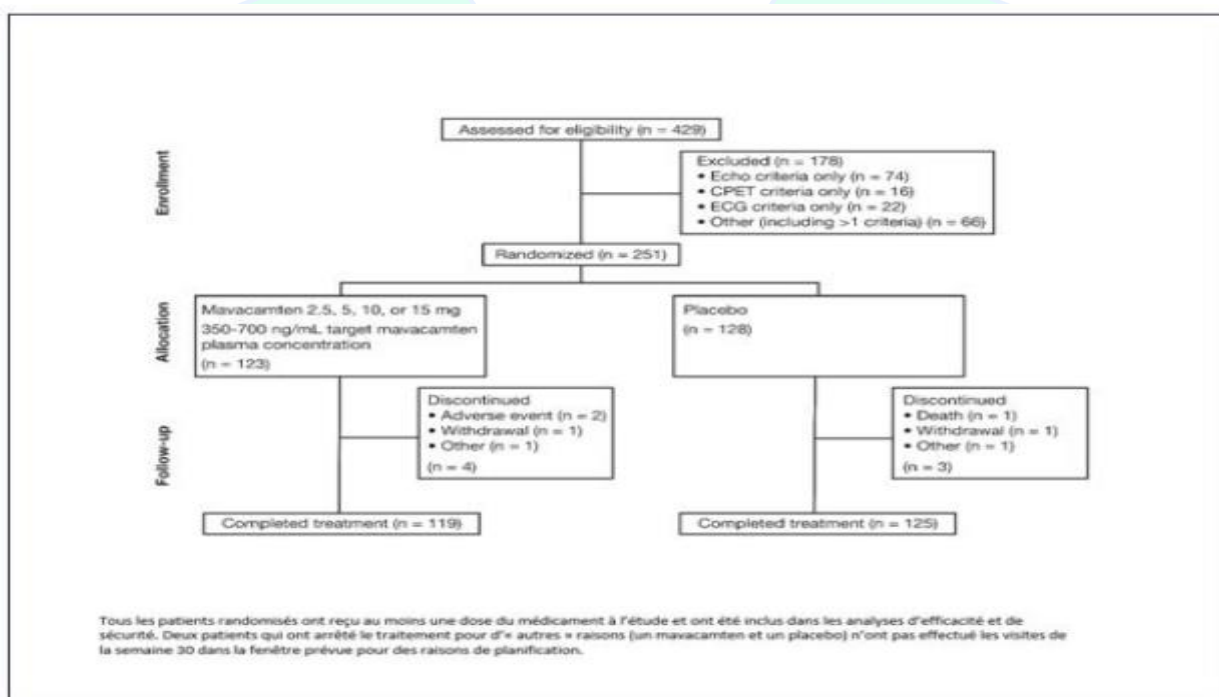
Utilizarea medicamentelor blocante ale canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem) a fost raportată pentru 20,3% dintre subiecții din grupul mavacamten și 13,3% dintre subiecții din grupul placebo, conform RCP Camzyos. Alte medicamente utilizate concomitent de > 25,0% dintre pacienții din oricare grup de tratament au

inclus: analgezice, vitamine, diuretice, medicamente destinate ameliorării tulburărilor cauzate de aciditatea gastrică, antiinflamatoare, antireumatice și antibacteriene sistemice.

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,
- unui pacient i s-a redus doza de la 10 mg la 5 mg.

Alocarea pacienților în studiul MYK-461- 005 este prezentată în figura următoare.



Source: Supplement to: Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. CAMZYOS[®] for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; published online Aug 2

Alocarea tratamentului a fost stratificată în funcție de:

- clasa de referință inițială NYHA (II sau III),
- tratamentul curent cu beta-blocante (da sau nu),
- tipul de ergometru (bandă de alergare sau bicicletă medicinală) utilizat pentru evaluarea consumului de oxigen de vârf (pVO₂).

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.

**Tabel: Tratament administrat concomitent cu medicamentele de investigat
 in studiul EXPLORER-HCM (conform raport IQWiG)**

| Study Drug class ^b Drug | Patients with concomitant treatment with beta-blockers or calcium channel blockers n (%) | |
|--|--|--|
| | Mavacamten + treatment of physician's choice N = 110 | Placebo + treatment of physician's choice N = 100 |
| EXPLORER-HCM | | |
| Beta-blockers | 87 (79.1) | 83 (83) |
| Bisoprolol | 25 (22.7) | 20 (20) |
| Bisoprolol fumarate | 5 (4.5) | 10 (10) |
| Metoprolol | 21 (19.1) | 19 (19) |
| Metoprolol succinate | 20 (18.2) | 21 (21) |
| Metoprolol tartrate | 6 (5.5) | 6 (6) |
| Atenolol | 6 (5.5) | 5 (5) |
| Nadolol | 3 (2.7) | 2 (2) |
| Propranolol | 4 (3.6) | 1 (1) |
| Propranolol hydrochloride | 2 (1.8) | 0 (0) |
| Sotalol | 1 (0.9) | 2 (2) |
| Esmolol | 1 (0.9) | 0 (0) |
| Labetolol ^f | 1 (0.9) | 0 (0) |
| Calcium channel blockers | 29 (26.4) | 21 (21) |
| Verapamil | 18 (16.4) | 11 (11) |
| Verapamil hydrochloride | 3 (2.7) | 3 (3) |
| Diltiazem | 3 (2.7) | 2 (2) |
| Diltiazem hydrochloride | 3 (2.7) | 4 (4) |
| Amlodipine ^c | 2 (1.8) | 1 (1) |
| Amlodipine besilate ^c | 1 (0.9) | 0 (0) |

a. Concomitant medication is defined as medication that was discontinued on or after the first dose of study medication or was not yet completed at the time of the data cut-off.
 b. Classification according to ATC code.
 c. The vasodilating beta-blocker labetalol and the calcium channel blocker amlodipine are not part of the ACT.
 ACT: appropriate comparator therapy; ATC code: Anatomical Therapeutic Chemical code; min: minimum; n: number of patients with concomitant beta-blocker or calcium channel blocker therapy; N: number of patients analysed; RCT: randomized controlled trial

Sursa: https://www.iqwig.de/download/a23-132_mavacamten_addendum-to-project-a23-76_v1-0.pdf

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/m²,
- frecvența cardiacă medie 63 bpm,
- tensiunea arterială medie 128/76 mmHg,
- 90% au fost caucazieni.

La momentul de referință inițial, subiecții randomizați au prezentat:

- clasa II NYHA - 73% dintre pacienți,
- clasa III NYHA - 27% dintre pacienți,
- FEVS medie - 74% dintre pacienți,
- valoarea medie a TEVS cu Valsalva = 73 mmHg.

Alte caracteristici ale pacienților înrolați au fost:

- 8% dintre pacienți primiseră terapie anterioară de reducere septală,
- 75% dintre pacienți primeau tratament cu beta-blocante,
- 17% dintre pacienți primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu,
- 14% dintre pacienți aveau antecedente de fibrilație atrială

- 23% dintre pacienți aveau defibrilator cardioverter implantabil.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a inclus o modificare, în săptămâna 30:

- a capacității de efort fizic măsurate prin pVO₂, definită ca o îmbunătățire a pVO₂ cu ≥ 1,5 ml/kg/min și
- a simptomelor măsurate pe baza clasificării funcționale NYHA, definită ca o îmbunătățire a clasei NYHA cu cel puțin 1 sau
- o îmbunătățire a pVO₂ 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. Rezultatele sunt prezentate în tabelul următor.

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

| | Mavacamten N = 123 | Placebo N = 128 |
|---|-----------------------|--------------------|
| Pacienți care au îndeplinit criteriul final de evaluare principal, în săptămâna 30, n (%) | 45 (37%) | 22 (17%) |
| Diferență tratament (IÎ 95%) | 19,4 (8,67, 30,13) | |
| Valoare p | 0,0005 | |
| Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, mmHg | N = 123 | N = 128 |
| Valoare medie (AS) | -47 (40) | -10 (30) |
| Diferență tratament* (IÎ 95%) | -35 (-43, -28) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Modificarea pVO₂ față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, ml/kg/min | N = 123 | N = 128 |
| Valoare medie (AS) | 1,4 (3) | -0,05 (3) |
| Diferență tratament* (IÎ 95%) | 1,4 (0,6, 2) | |
| Valoare p | < 0,0006 | |
| Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA ≥ 1, în săptămâna 30 | N = 123 | N = 128 |
| N, (%) | 80 (65%) | 40 (31%) |
| Diferență tratament (IÎ 95%) | 34 (22, 45) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Modificarea scorului KCCQ-23 CSS† față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30 | N = 92 | N = 88 |
| Valoare medie (AS) | 14 (14) | 4 (14) |
| Diferență tratament* (IÎ 95%) | 9 (5, 13) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Referință inițială | N = 99 | N = 97 |
| Valoare medie (AS) | 71 (16) | 71 (19) |
| Modificarea scorului corespunzător domeniului HCMSQ SoB‡ față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30 | N = 85 | N = 86 |
| Valoare medie (AS) | -2,8 (2,7) | -0,9 (2,4) |
| Diferență tratament* (IÎ 95%) | -1,8 (-2,4, -1,2) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Referință inițială | 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.

Sursa: RCP CAMZYOS

Studiul clinic cu protocol MYK – 461- 017 (Studiul 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).

Pacienții incluși în studiu au prezentat:

- CMHO cu simptome grave,
- CMHO refractară la tratament medicamentos,
- clasa III/IV NYHA sau clasa II NYHA, cu sincopă sau presincopă indusă de efort.
- gradient TEVS de vârf ≥ 50 mmHg în repaus sau provocat,
- FEVS $\geq 60\%$,
- recomandare pentru TRS, sau au fost luați în considerare în mod activ în ultimele 12 luni pentru TRS.

Pacienții au fost randomizați în raport 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 brațul cu mavacamten și brațul cu placebo. Acestea au fost reprezentate de:

- vârsta medie de 60,3 ani,
- 51% au fost bărbați,
- IMC mediu de 31 kg/m²,
- frecvența cardiacă medie = 64 bpm,
- tensiunea arterială medie = 131/74 mmHg,
- 89% au fost caucazieni.

La momentul de referință inițial:

- aproximativ 7% dintre pacienții randomizați se încadrau în clasa II NYHA,
- 92% dintre pacienți se încadrau în clasa III NYHA.
- 46% dintre pacienți primeau tratament cu beta-blocante în monoterapie,
- 15% dintre pacienți primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu în monoterapie,
- 33% dintre pacienți primeau un tratament asociat cu beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu,
- 20% dintre pacienți primeau tratament cu disopiramidă în monoterapie sau în asociere cu un alt tratament.

Tabel : Terapia de fond urmată de pacienți la momentul de referință inițial

| | Mavacamten (N = 56) | Placebo (N = 56) | Overall (N = 112) |
|--|------------------------|---------------------|----------------------|
| Background SOC HCM Therapy, n (%) | | | |
| Beta-Blocker Monotherapy | 26 (46.4) | 25 (44.6) | 51 (45.5) |
| Calcium Channel Blocker Monotherapy | 7 (12.5) | 10 (17.9) | 17 (15.2) |
| Disopyramide Monotherapy | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker | 6 (10.7) | 10 (17.9) | 16 (14.3) |
| Beta-Blocker + Disopyramide | 11 (19.6) | 4 (7.1) | 15 (13.4) |
| Calcium Channel Blocker + Disopyramide | 1 (1.8) | 2 (3.6) | 3 (2.7) |
| Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker + Disopyramide | 2 (3.6) | 1 (1.8) | 3 (2.7) |
| No SOC HCM Medication | 3 (5.4) | 3 (5.4) | 6 (5.4) |

Sursa: EPAR Camzyos

În studiul VALOR-HCM, 45 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste.
 24 de pacienți primeau doze de mavacamten.

Tabel: Ghidul de titrare a dozelor utilizat în studiul MYK-461-017

| | LVEF ≥ 50% | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|---|
| | Mavacamten Group Placebo-Controlled Dosing Period (Day 1 to Week 16) | | | Placebo-to-Active Group Active-Controlled Dosing Period (Week 16 to Week 32) | | |
| | Study Week | | | Study Week | | |
| | 4 | 8 | 12 | 20 | 24 | 28 |
| Valsalva LVOT ≥ 30 mmHg | Remain on 5 mg | Increase dose 2.5mg to 5mg 5 mg to 10 mg | Increase dose 2.5 mg to 5 mg 5 mg to 10 mg 10 mg to 15 mg ^a | Remain on 5 mg | Increase dose 2.5mg to 5mg 5 mg to 10 mg | Increase dose 2.5 mg to 5 mg 5 mg to 10 mg 10 mg to 15 mg ^a |
| Valsalva LVOT < 30 mmHg | Decrease dose 5 mg to 2.5 mg | Dose remains unchanged | Dose remains unchanged | Decrease dose 5 mg to 2.5 mg | Dose remains unchanged | Dose remains unchanged |
| LVOT not applicable | LVEF < 50% | | | | | |
| | If at any time LVEF < 50%, discontinue mavacamten 2-4 weeks until follow-up visit If at follow-up ^b LVEF ≥ 50%, resume at 1 step decreased dose: 15 mg to 10 mg 10 mg to 5 mg 5 mg to 2.5 mg 2.5 mg to a retrial of 2.5mg. If LVEF again falls to < 50%, mavacamten will be permanently discontinued. Placebo to placebo | | | | | |
| | LVEF ≤ 30% | | | | | |
| If at any time LVEF ≤ 30%, permanently discontinue mavacamten | | | | | | |

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract.

^a 15 mg once daily is the maximum allowable dose of mavacamten.

^b Follow-up visit will be an unscheduled visit.

Sursa: EPAR Camzyos

Criteriul final de evaluare principal a fost reprezentat de:

- decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS înainte de săptămâna 16
sau
- decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS 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.

În timpul perioadei dublu-orb, 92,9% dintre pacienții alocați pe brațul cu mavacamten și 94,5% dintre pacienții alocați pe brațul placebo au luat cel puțin 1 medicament concomitent legat de cardiomiopatie hipertrofică.

În cadrul grupurilor de tratament, cele mai frecvente 3 clase de medicamente concomitente au fost:

- beta-blocante (78,6% în grupul mavacamten și 69,1% în grupul placebo),
- blocante ale canalelor de calciu (25,0% în grupul mavacamten și 38,2% în grupul placebo),
- medicamente utilizate în terapia cardiacă (23,2% în grupul mavacamten și 14,5% în grupul placebo).

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.

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 cardiace.

Analiza ierarhică a criteriilor finale secundare de evaluare a eficacității a demonstrat îmbunătățiri semnificative în cazul grupului cu mavacamten comparativ cu grupul cu administrare de placebo.

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

| | Mavacamten N = 56 | Placebo N = 56 |
|---|------------------------------|---------------------------|
| Pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare principale combinate, în săptămâna 16, n (%) | 10 (17,9) | 43 (76,8) |
| Diferență tratament (Î 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) |
| Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16, (mmHg) | N = 55 | N = 53 |
| Valoare medie (AS) | -39,1 (36,5) | -1,8 (28,8) |
| Diferență tratament* (Î 95%) | -37,2 (-48,1, -26,2) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA ≥ 1, în săptămâna 16 | N = 55 | N = 53 |
| N, (%) | 35 (62,5%) | 12 (21,4%) |
| Diferență tratament (Î 95%) | 41,1 (24,5%, 57,7%) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Modificarea scorului KCCQ-23 CSS[†] față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16 | N = 55 | N = 53 |
| Valoare medie (AS) | 10,4 (16,1) | 1,8 (12,0) |
| Diferență tratament* (Î 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) |
| Modificarea valorii NT-proBNP față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16 | N = 55 | N = 53 |
| Raport medie geometrică ng/l | 0,35 | 1,13 |
| Raport medie geometrică mavacamten/placebo (Î 95%) | 0,33 (0,27, 0,42) | |
| Valoare p | < 0,0001 | |
| Modificarea valorii troponinei I cardiace față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16 | N = 55 | N = 53 |
| Raport medie geometrică ng/l | 0,50 | 1,03 |
| Raport medie geometrică mavacamten/placebo (Î 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.

Sursa: RCP CAMZYOS

În studiul VALOR-HCM, criteriul final de evaluare secundar al valorii NT-proBNP în săptămâna 16 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.

Rezumatul profilului de siguranță

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

Reacții adverse

| Aparate, sisteme și organe | Reacție adversă | Frecvență |
|--|-----------------------|------------------|
| Tulburări ale sistemului nervos | Amețeli | Foarte frecvente |
| | Sincopă | Frecvente |
| Tulburări cardiace | Disfuncție sistolică* | Frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee | Foarte frecvente |

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 ale FEVS 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.

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.

4. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul Camzyos pentru indicația aprobată de către Comisia Europeană și amintită la punctul 1.9 din cadrul acestui raport. Au fost analizate rezultatele studiilor clinice EXPLORER - HCM și VALOR - HCM. Detalii privind aceste studii sunt prezentate succint la secțiunea Eficacitate și Siguranță din cadrul acestui raport.

Beneficiul terapeutic a fost considerat **important** de către Comisia pentru Transparență, **ca terapie de linia a II-a pentru pacienți la care simptomele persistă sub tratamentul de fond (cu betablocante, blocante ale canalelor de calciu și/sau disopiramidă) al cardiomiopatiei obstructive**, conform avizului datat 18 octombrie 2023. Nivelul de rambursare propus a fost 65%.

Raportat la indicația aprobată centralizat, comparatori pentru Camzyos au fost considerate următoarele medicamente din clasa beta blocante:

- propranolol
- nadolol
- pindolol.

Raportat la populația de pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă pentru care este necesară terapie de linia a II-a, Comisia pentru Transparență a menționat că nu există niciun comparator pertinent pentru Camzyos.

Conform practicii medicale din Franța, prima linie de tratament în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă este reprezentată de beta-blocante (cu excepția sotalolului). Doze mari sunt utilizate pentru a obține ameliorarea simptomelor asociate cardiomiopatiei hipertrofice obstructive. Trei medicamente din clasa beta-blocante (propranolol, nadolol și pindolol) au autorizație de punere pe piață în Franța și sunt disponibile pentru tratamentul semnelor funcționale ale cardiomiopatiei obstructive.

La pacienții pentru care beta-blocantele sunt contraindicate, ineficiente sau nu sunt tolerate, poate fi oferit în regim off-label verapamil, un blocant al canalelor de calciu. Verapamilul, medicament vasodilatator poate agrava gradientul intraventricular stâng, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă la care este contraindicat.

La pacienții cu simptome persistente în pofida tratamentului cu beta-blocant sau verapamil, se poate administra disopiramida în regim off-label, ca terapie de linia a doua, în asociere cu un beta blocant.

Când tratamentul medicamentos este insuficient, se propune chirurgia cardiacă (miotomie-miectomie) sau alcoolizarea septală, dar morbiditatea și mortalitatea tuturor acestor tehnici ablativă nu sunt deloc neglijabile.

Tratamentul chirurgical, constând în rezecția hipertrofiei miocardice, este indicat numai la pacienții care rămân simptomatici (clasele III și IV NYHA) în pofida tratamentului medical optim și pentru care gradientul intraventricular rămâne mai mare sau egal cu 50 mm Hg.

Alcoolizarea septală intracoronară a devenit o alternativă la chirurgie pentru a reduce obstacolul intraventricular și a îndepărta gradientul.

Implantarea unui stimulator cardiac poate fi propusă fie la pacienții cu tulburări de conducere, fie la anumiți pacienți rezistenți la orice tratament medical cu gradient intraventricular stâng semnificativ.

4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Institutul național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie a publicat raportul de evaluare a medicamentului mavacamten ca terapie pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă simptomatică, pe site-ul propriu la data 6 septembrie 2023, având nr. ta 913.

Conform acestui raport, terapia cu mavacamten este recomandată ca terapie de asociere la tratamentul standard optimizat cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau disopiramidă, în absența contraindicațiilor. Recomandarea se aplică doar în condițiile respectării contractului comercial încheiat. Tratamentul standard în Regatul Unit este reprezentat de beta blocante sau blocante ale canalelor de calciu, la care se poate asocia disopiramida, dacă simptomele persistă. Compania care a depus dosarul în vederea evaluării de către NICE, a solicitat evaluarea Camzyos doar ca terapie de asociere de linia a II-a, în condițiile în care monoterapia cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu nu controlează simptomele. Avizul favorabil rambursării a fost acordat pe baza rezultatelor studiului clinic de fază III EXPLORER-HCM.

4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul Camzyos pentru indicația menționată la punctul 1.9. Compania care a depus dosarul a solicitat evaluarea medicamentului mavacamten ca terapie de linia a II-a, de asociere la tratamentul standard care cuprinde beta blocante non-vasodilatatoare sau non-dihidropiridine blocante ale canalelor de calciu, cu administrare în monoterapie. A fost acordat aviz favorabil rambursării, fără restricții față de RCP. Rezultatele studiului principal EXPLORER-HCM și ale studiului de susținere VALOR-HCM au fost luate în considerare în acordarea avizului pozitiv rambursării. Raportul are nr. SMC 2618, este datat 8 martie 2024 și este publicat pe site-ul agenției scoțiene din data de 08 aprilie 2024.

În raport se amintește că în prezent, nu există terapii specifice cardiomiopatiei hipertrofice obstructive, iar terapia farmacologică este administrată empiric în scopul îmbunătățirii capacității funcționale a cordului și ameliorării simptomelor. Managementul farmacologic de primă linie al cardiomiopatiei hipertrofice obstructive în Scoția este realizat cu ajutorul beta-blocantelor sau blocantelor non-dihidropiridine ale canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem).

Totodată în raport se menționează recomandarea ESC de utilizare a terapiei cu mavacamten ca tratament de linia a II-a atunci când terapia medicală administrată în regim optim (cu beta-blocante, blocante non-dihidropiridine ale canalelor de calciu și/sau disopiramidă) este inefficientă sau slab tolerată. Ghidul european recomandă administrarea concomitentă cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridine, dar nu recomandă utilizarea sa cu disopiramidă.

În raport se precizează că solicitantul (compania care a solicitat evaluarea Camzyos) nu a luat în considerare disopiramida ca fiind un comparator relevant pentru Camzyos, deoarece este asociat cu o tolerabilitate slabă și cu probleme de aprovizionare, nefiind utilizat pe scară largă în practica clinică din Scoția. Cu toate acestea, experții clinicieni scoțieni au considerat disopiramida ca fiind o opțiune potențială de tratament de a doua linie.

4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, IQWiG, a publicat pe site-ul oficial rapoartele de evaluare a medicamentului Camzyos pentru indicația amintită la punctul 1.9. Primul raport de evaluare are nr. A23-76 și este datat 24 octombrie 2023, iar cel de-al doilea raport are nr. A23-132 și este datat 11 ianuarie 2024. Cel de-al doilea raport de evaluare reprezintă un addendum la raportul inițial.

Conform primului raport de evaluare, au fost propuse de către G-ba următoarele medicamente pentru a fi comparator pentru mavacamten: beta blocantele non-vasodilatatoare, verapamil și diltiazem. Studiul EXPLORER-HCM a fost depus de către compania solicitantă în vederea evaluării. Experții germani au menționat în raportul de evaluare întocmit că 34% dintre pacienții din brațul comparator nu au primit tratament în acord cu medicamentele comparator propuse de către G-ba pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Acesată proporție de pacienți din brațul comparator care nu a fost tratată în mod corespunzător a fost considerată relevantă, în timp ce toți pacienții din brațul de intervenție au primit tratament cu mavacamten în plus față de tratamentul concomitent pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Având în vedere aceste aspecte, experții germani au considerat că există riscul de eroare a interpretării rezultatelor studiului, în favoarea mavacamtenului. Populația studiului EXPLORER-HCM a fost considerată nepotrivită pentru evaluarea beneficiului din cauza proporției mari de pacienți din brațul

comparator care nu au primit tratament în acord cu medicamentele comparator propuse de către G-ba. Prin urmare, concluzia experților germani a fost că beneficiul terapeutic adițional pentru mavacamten nu este dovedit, iar G-ba va hotărâ asupra existenței beneficiului adițional.

Conform celui de-al doilea raport de evaluare, comparatori pentru mavacamten au fost considerate aceleași medicamente ca cele menționate în primul raport de evaluare. Rezultatele studiului EXPLORER-HCM au fost detaliate în cadrul acestui raport. Cel de-al doilea raport IQWIG a fost întocmit având la bază motivele expuse de compania solicitantă pentru care în diferitele secțiuni ale dosarului există diferențe între informațiile privind tratamentul concomitent administrat pacienților în studiu și a depus în plus față de documentele depuse inițial, o analiză de sensibilitate a unei subpopulații de 210 pacienți care au fost tratați în acord cu propunerea privind comparatorii a G-Ba. Excluderea pacienților care la începutul studiului nu au primit un tratament în conformitate cu medicamentul comparator ales pentru evaluare de către G-ba a fost considerată o abordare corespunzătoare în opinia experților germani, care a vizat 22% dintre pacienții din brațul comparator. În această situație, concluzia experților germani a fost că beneficiul terapeutic adițional pentru mavacamten este dovedit, iar decizia privind existența beneficiului adițional adus de terapia cu mavacamten va fi luată de către G-ba.

4.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, G-BA a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Camzyos, datat 1 februarie 2024. Concluzia raportului german a fost că există dovada unui beneficiu suplimentar considerabil pentru mavacamten în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Mavacamtenum este rambursat în Marea Britanie și 6 state membre ale UE pentru cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Cipru, Franța, Germania, Suedia și Ungaria.

6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

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

Conform datelor din EPAR aferent medicamentului Camzyos, pentru pacienții adulți diagnosticați cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă nu reiese o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni. Deși cardiomiopatia hipertrofică obstructivă a fost asociată cu un risc crescut de moarte cardiacă subită și de insuficiență cardiacă, rezultatele mai multor studii au arătat că pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, tratați timpuriu în centrele de referință terțiare au un prognostic acceptabil pe termen lung, care este asemănător cu cel al pacienților de vârstă și de sex corespunzător în populația generală.



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

Conform rezultatelor studiilor clinice prezentate succint la secțiunea Eficacitate și Siguranță din cadrul acestui raport, terapia cu mavacamten a demonstrat îmbunătățirea capacității fizice și ameliorarea simptomelor, întârzierea necesității intervenției chirurgicale de reducere a septului hipertrofiat și ameliorarea calității vieții pacienților adulți cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (HoCM) și simptome (stadiile II-III din clasificarea NYHA) persistente. Având în vedere aceste aspecte, DETM consideră că este îndeplinit criteriul de încetinire a evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

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 furnizate pe site-ul orphanet, forma familială de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă este boală rară. Codul ORPHA alocat este: 99739. Link-ul de acces este:

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/99739?name=obstructive%20hypertrophic&mode=name>.

7. PUNCTAJ

| CRITERII DE EVALUARE | PUNCTAJ |
|---|---------|
| Haute Autorité de Santé (HAS) | 15 |
| National Institute of Health and Care Excellence (NICE) /SMC | 15 |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) | 15 |
| Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie | 10 |
| Stadiul evolutiv al bolii | 10 |
| TOTAL: 65 de puncte | |

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Mavacamtenum** evaluat pentru indicația terapeutică „**Tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți,**” întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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 doar pentru categoria de pacienți simptomatici în pofida terapiei de primă intenție cu beta blocante, sau cu calciu blocante, pentru care mavacamten reprezintă o terapie de asociere de linia a II-a.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Mavacamtenum cu indicația terapeutică „**Tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți,** având adresabilitate către categoria de pacienți antementionată.

Referințe bibliografice:

1. RCP Camzyos
2. RCP Verapamil
3. RCP Diltiazem
4. RCP Propranolol
5. EPAR Camzyos
6. AVIZ HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20438_CAMZYOS_PIC_INS_AvisDef_CT20438.pdf
7. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913/resources/mavacamten-for-treating-symptomatic-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy-pdf-82615485457861>
8. 82615485457861
9. AVIZ SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8226/mavacamten-camzyos-final-march-2024-for-website.pdf>
10. Aviz IQWIG, https://www.iqwig.de/download/a23-76_mavacamten_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf, https://www.iqwig.de/download/a23-132_mavacamten_addendum-to-project-a23-76_v1-0.pdf
11. Aviz G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6453/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_BAnz.pdf
12. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
13. Harrison, Internal Medicine, ediția 14
14. KUMAR și CLARK, Medicină Clinică, ediția 10
15. Ommen SR et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005
16. Schaff HV et al. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 2012

Raport finalizat în data de: 20.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu