

DATA STUDIE MAVA-LTE A PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MAVAKAMTENEM VE FNO

Eva Kapsová

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

Lékařská fakulta Ostravské Univerzity

3500-CZ-2600038

Přednáška byla podpořena společností Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. a je určena pouze pro zdravotnické odborníky.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) 45, 5071–5083
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>

FASTTRACK – CLINICAL RESEARCH

Heart failure and cardiomyopathies

MAVA-LTE

Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Pablo Garcia-Pavia ^{1,2,3*}, Artur Oręziak ⁴, Ahmad Masri ⁵,
Roberto Barriales-Villa ⁶, Theodore P. Abraham⁷, Anjali T. Owens ⁸,
Morten K. Jensen ⁹, Wojciech Wojakowski ¹⁰, Tim Seidler ^{11,12},
Albert Hagege ¹³, Neal K. Lakdawala¹⁴, Andrew Wang ¹⁵,
Matthew T. Wheeler ¹⁶, Lubna Choudhury ¹⁷, Ganesh Balaratnam¹⁸,
Ashish Shah¹⁸, Shawna Fox¹⁸, Sheila M. Hegde ¹⁴, and Iacopo Olivetto ¹⁹

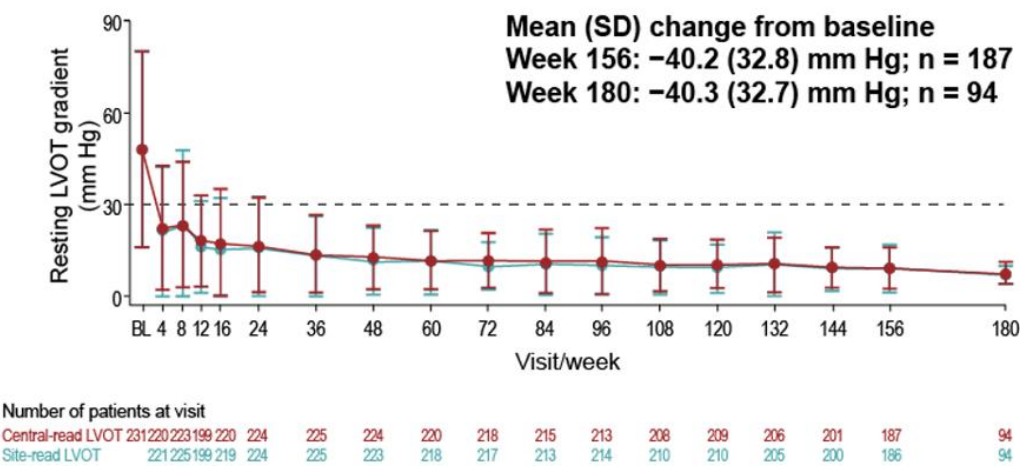
- návaznost na studii EXPLORER-HCM
- probíhající, 5letá, otevřená extenzní studie navržená k hodnocení dlouhodobých účinků mavakamtenu
- zařazeno 231 pacientů
- hlavním cílem je dlouhodobé sledování **bezpečnosti a účinnosti**
- open – label extension studie, jedno rameno /bez kontrolní skupiny/

MAVA-LTE – gradient v LVOT

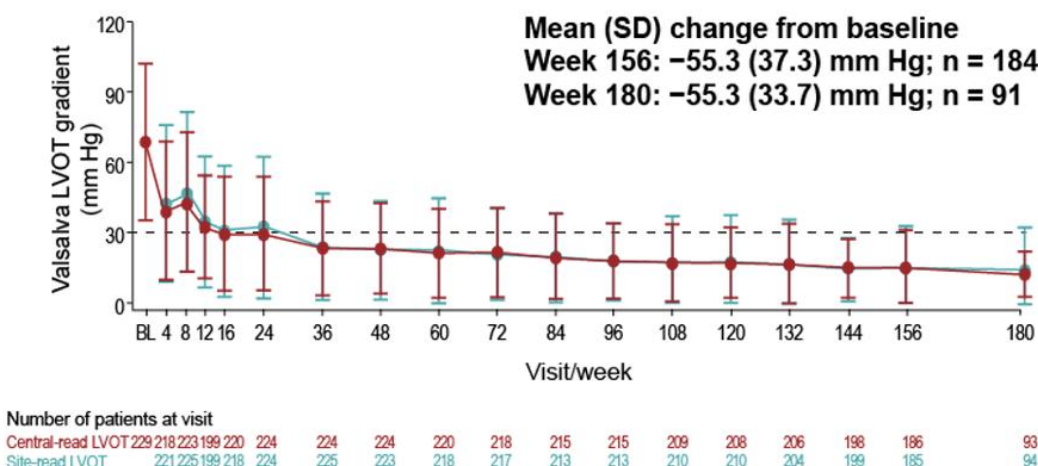
Baseline demographics and disease characteristics

Parameter	EXPLORER cohort of MAVA-LTE (n = 231)
Resting LVOT gradient, mmHg	48.3 (31.9)
Valsalva LVOT gradient, mmHg	69.5 (33.3) (n = 228)

Klidový LVOT gradient



LVOT gradient při Valsalvově manévru



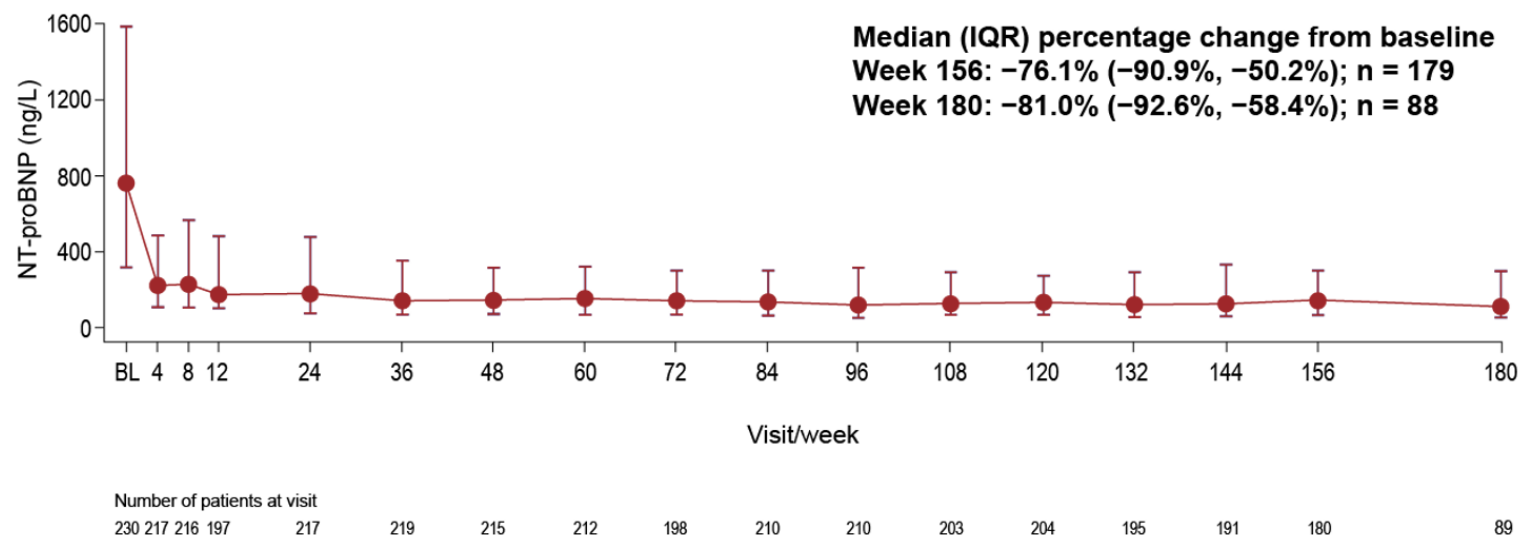
ref.: Garcia-Pavia, Pablo, et al. „Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.“ European heart journal 45.47 (2024): 5071-5083.

MAVA-LTE – hladina NT-proBNP

Baseline demographics and disease characteristics

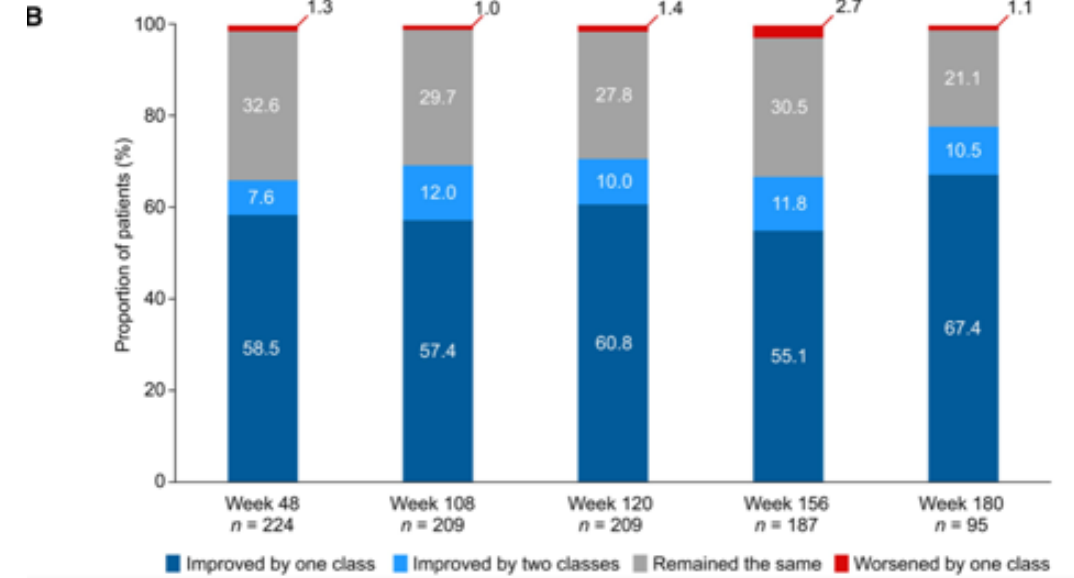
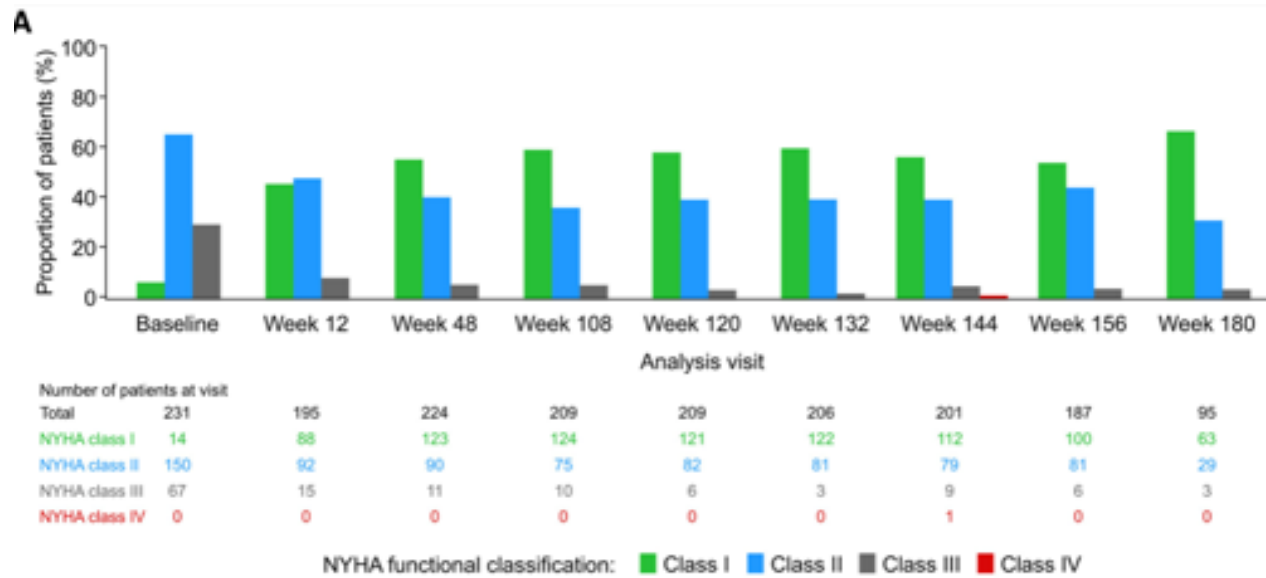
Parameter	EXPLORER cohort of MAVA-LTE (n = 231)
NT-proBNP, ng/L, median (IQR)	766.0 (323.0, 1593.0) (n = 230)

Hladina NT- proBNP



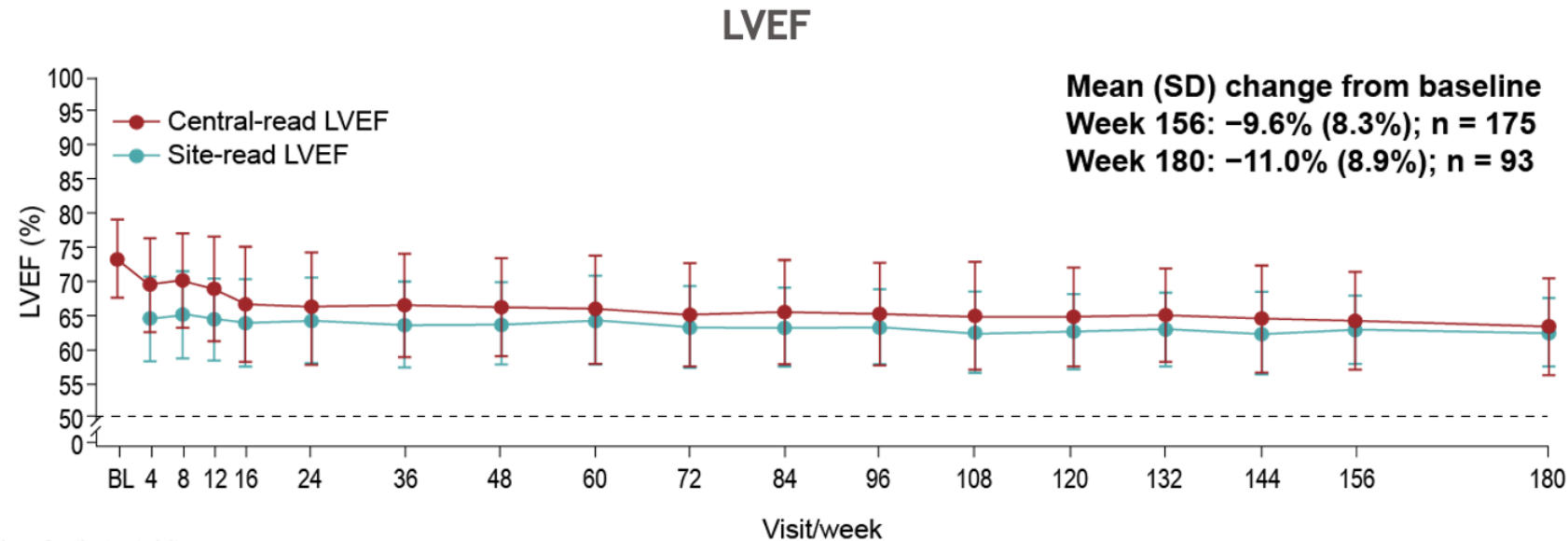
ref.: Garcia-Pavia, Pablo, et al. „Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.“ European heart journal 45.47 (2024): 5071-5083.

MAVA-LTE – NYHA třída



Bezpečnost – změna EF LK, TEAEs

- změna EF LK



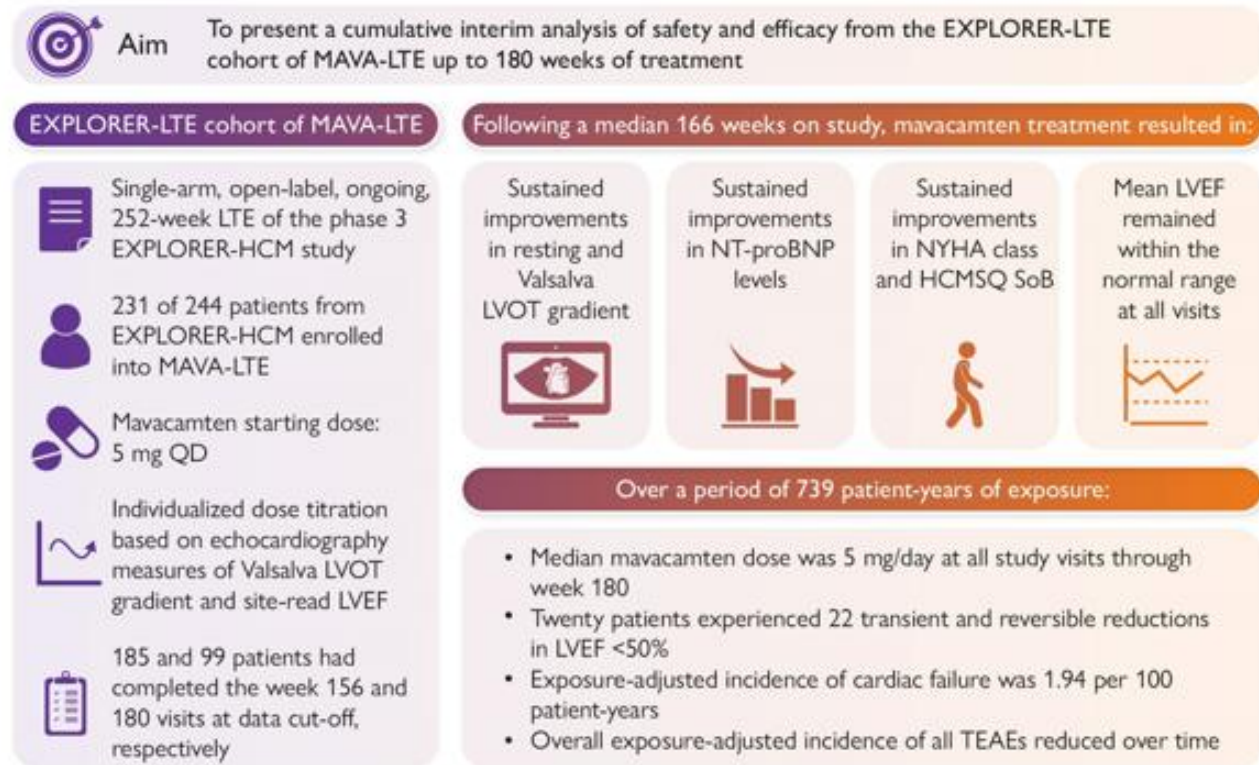
- výskyt nežádoucích účinků

	Pacienti, n (%)	Příhody, n	Expozici-adjustovaná incidence na 100 PY (PY)	
			Den 1 až týden 60	Den 1 až týden 252
TEAEs	228 (98,7)	1870	187,7 (108,2)	174,6 (130,6)
Klinicky významné příhody	161 (69,7)	433	–	–
Atriální fibrilace	33 (14,3)	68	6,57 (274,1)	4,50 (689,2)
Srdeční selhání	14 (6,1)	15	3,55 (282,0)	1,94 (721,7)
Snížení ejekční frakce	13 (5,6)	15	2,12 (282,9)	1,51 (729,0)

ref.: Garcia-Pavia, Pablo, et al. „Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.“ European heart journal 45.47 (2024): 5071-5083.

Shrnutí MAVA-LTE

- prozatímní výsledky po **180. týdnech** terapie
- potvrzení **účinnosti** terapie mavakamtenem v následujících parametrech:
 - echokardiografické hodnocení
 - hodnota NT-proBNP hladiny
 - změna NYHA klasifikace a kvality života pacientů
- potvrzení dlouhodobé **bezpečnosti** léčby mavakamtenu
- nová evidenci k možnému snížení frekvence kontrol při dlouhodobé terapii mavakamtenem

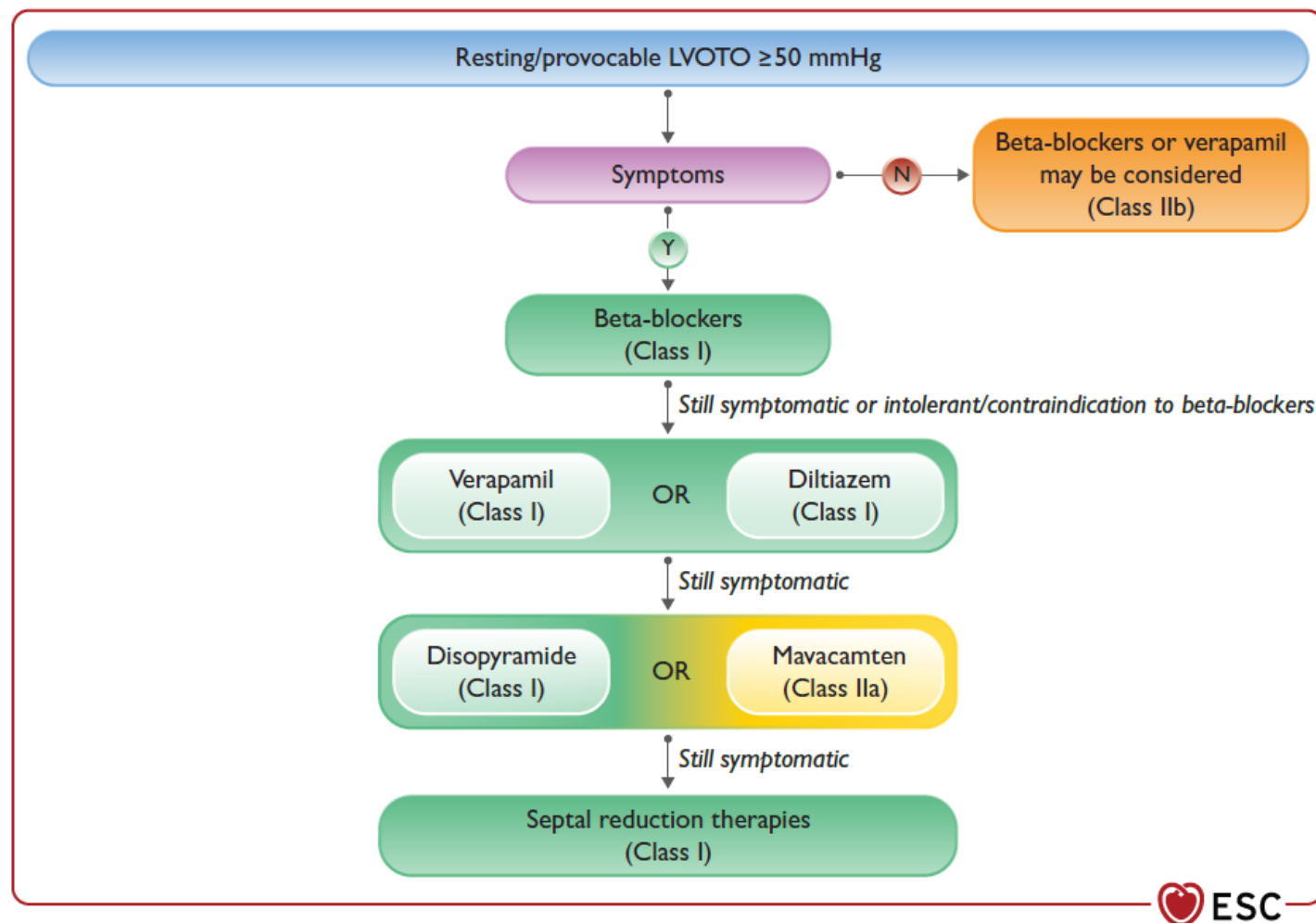


PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MAVAKAMTENEM VE FNO

Mavacamten

- CAMZYOS je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (NYHA třída II-III) u dospělých pacientů
- léčba se nemá zahájit, pokud je LVEF < 55 %
- centrová léčba
- aby mohla být stanovena přiměřená dávka mavakamtenu, má se u pacienta provést genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19)
- rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg)

ESC guidelines 2023



Charakteristika pacientů

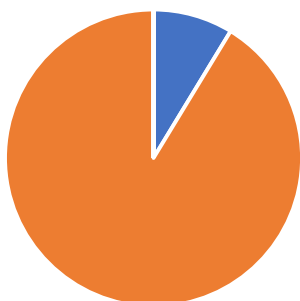
- celkem 23 pacientů s význ. obstrucí v LVOT léčených inhibitory srd. myosinu ve FNO
- od 7/2024 do 5/2026

Pohlaví



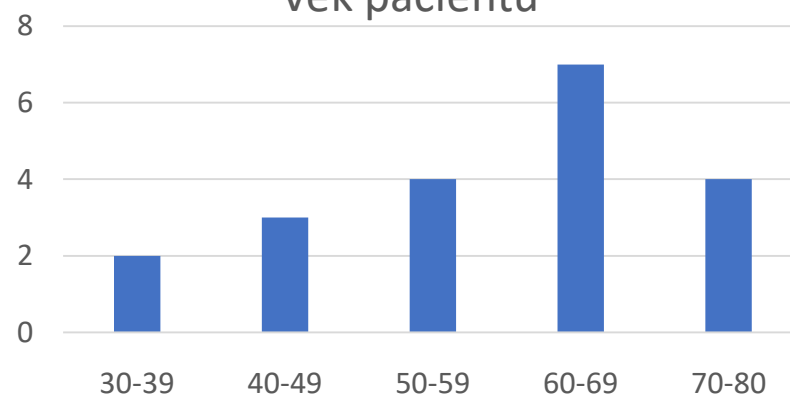
■ muži ■ ženy

CYP2C19

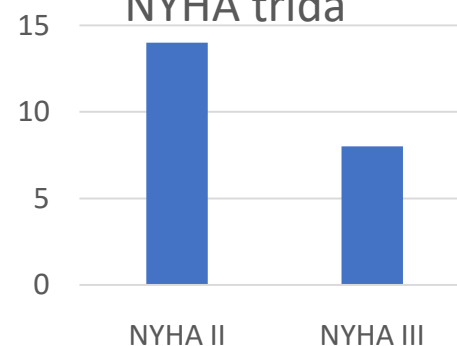


■ pomalý mtbl ■ ostatní

Věk pacientů



NYHA třída



Kazuistika č. 1 – muž, 40 let

40-ti letý muž s nově diagnostikovanou HOKMP.

NO: limitující námahová dušnost v posledním roce, dušný i při běžné zátěži, při chůzi po rovince, krátce odpočívá po 100 -200m chůze, bez námahových stenokardií

OA: psoriasis, HKMP

FA: metoprolol - titrováno na 200mg/den, lokální kortikoterapie

AA: neguje

RA: matka moz. aneurysma, bez údaje o kardiol. onemocnění nebo NSS

Kazuistika č. 1 – muž, 40 let

Obj.: AS prav., systol. šelest v prekordiu

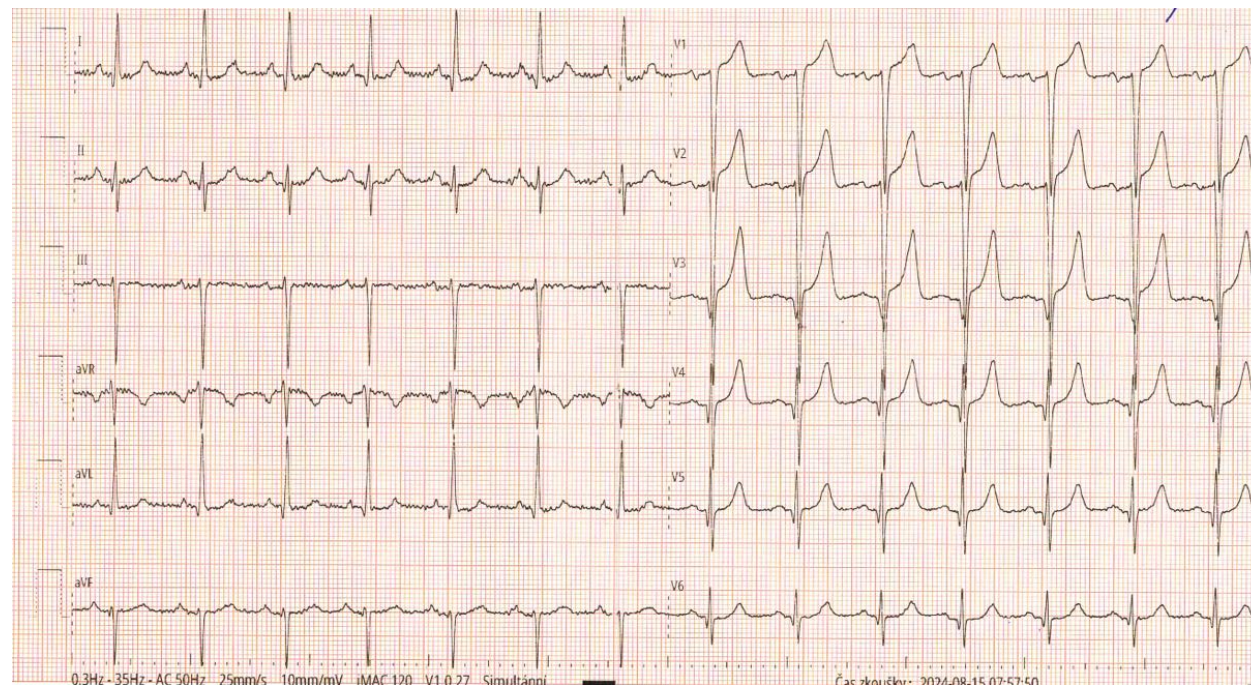
TK: 142/88mmHg

Lab.: NTproBNP 1941, hsTnI 193

Echokardiografie i CMR: odpovídá HKMP s LVOT

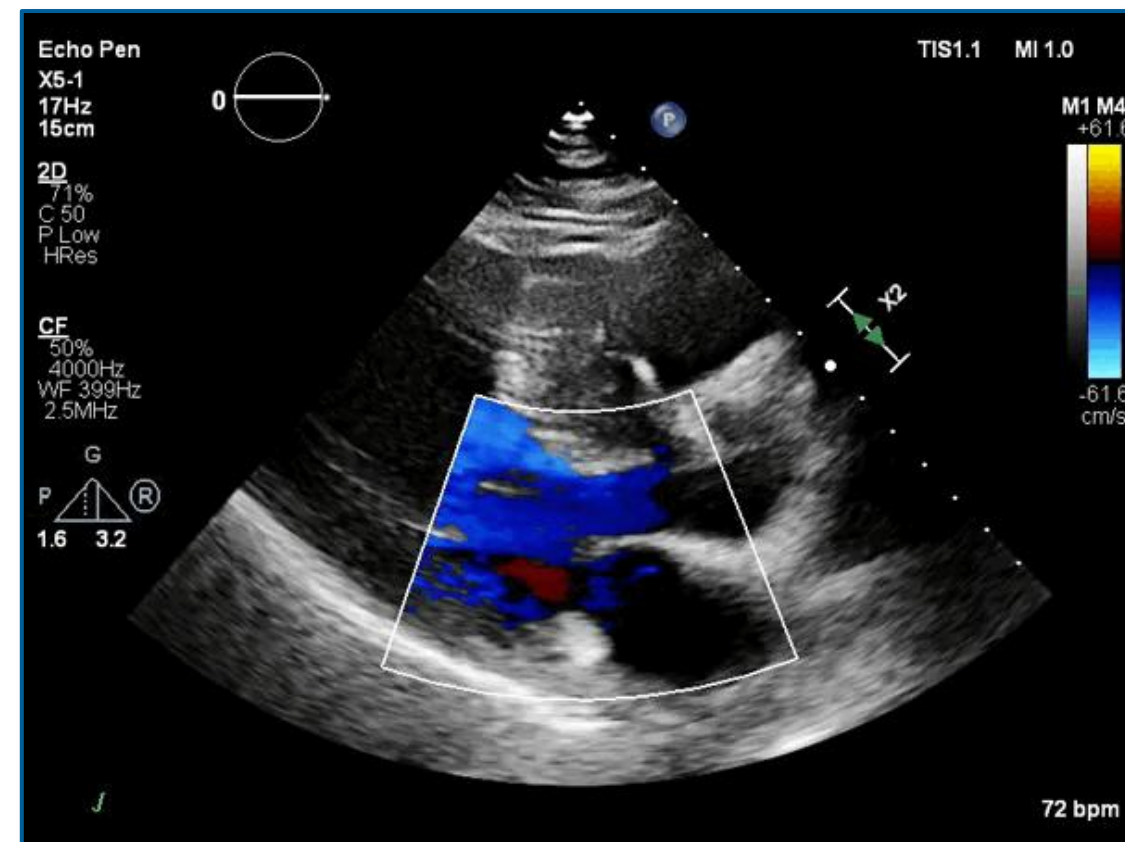
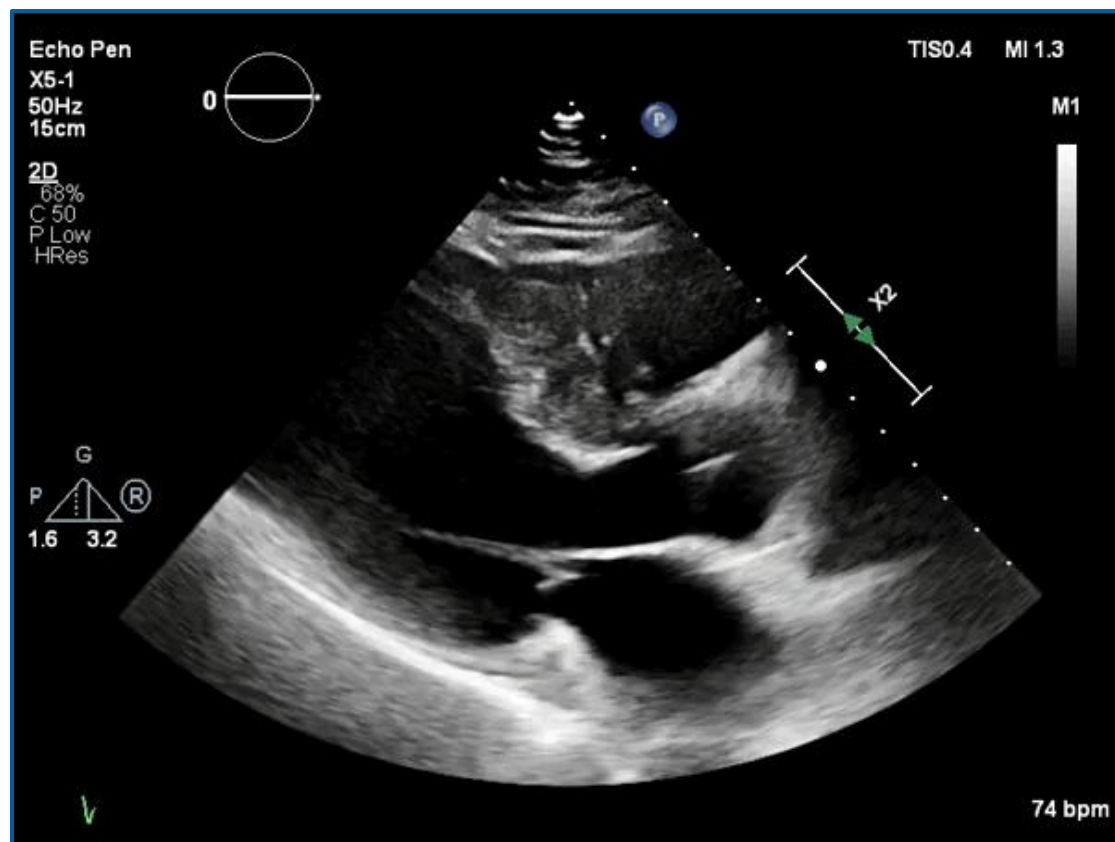
Genetika - mutace MYBPC3

- CYP2C19 - rychlý metabolizátor

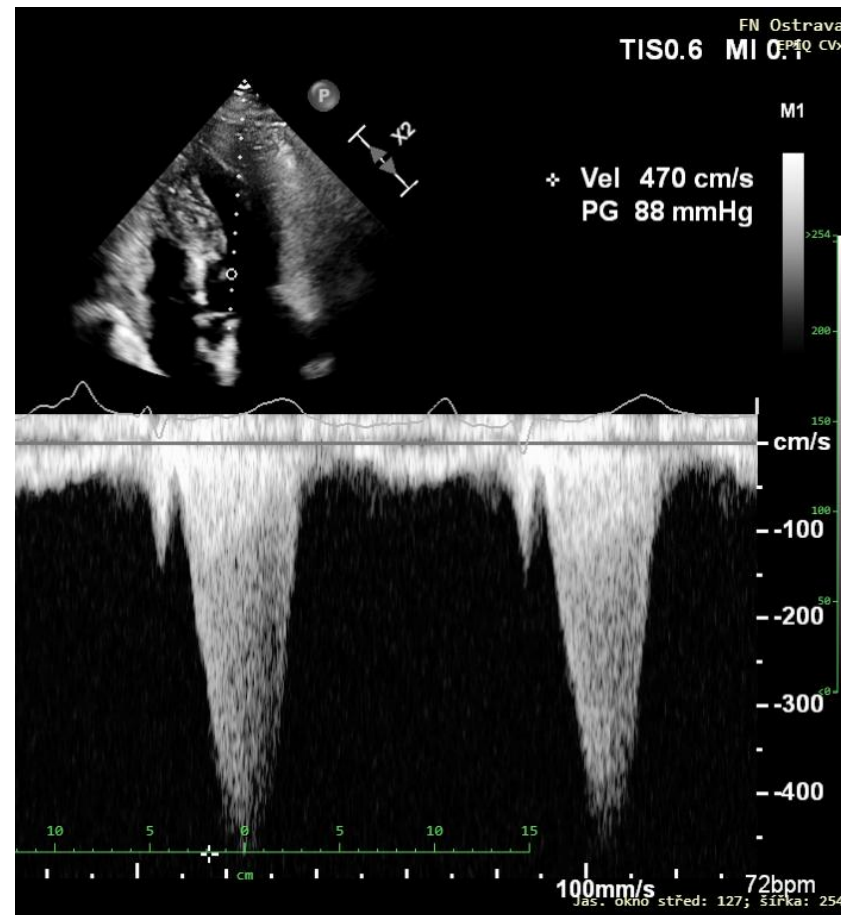
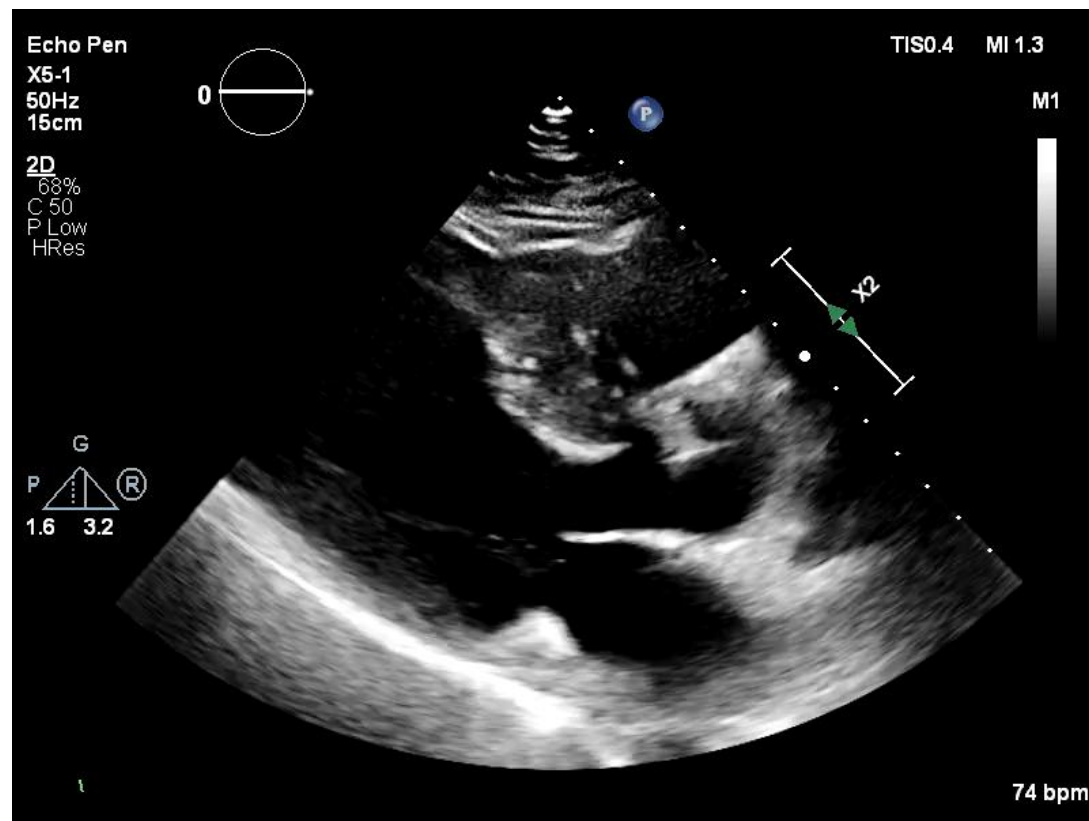


Gene	Cardiomyopathy phenotype					Associated phenotype
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
MYBPC3	☒	☐	☐	☐	☐	

Vstupní echokardiografie



Vstupní echokardiografie



Zahájení léčby

ESC guidelines 2023

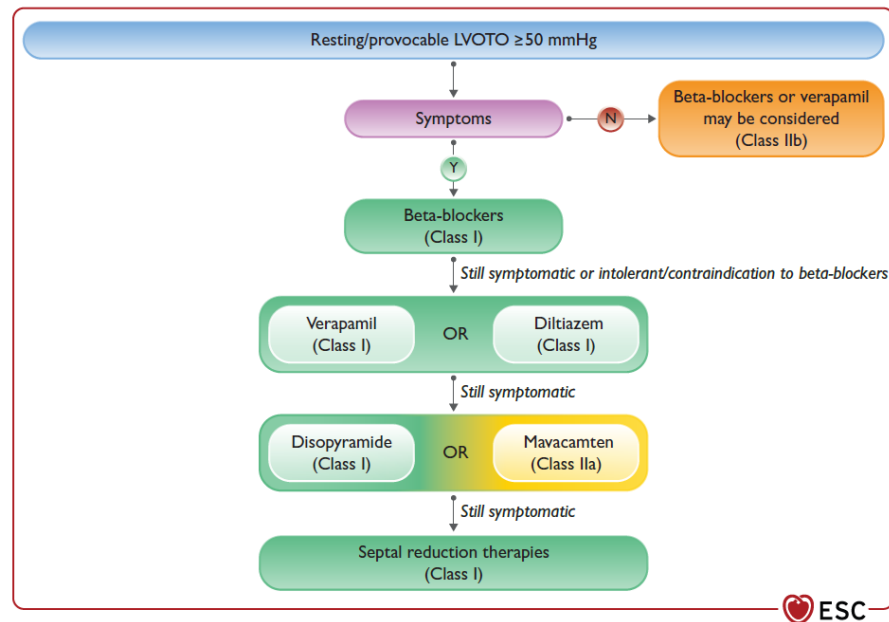
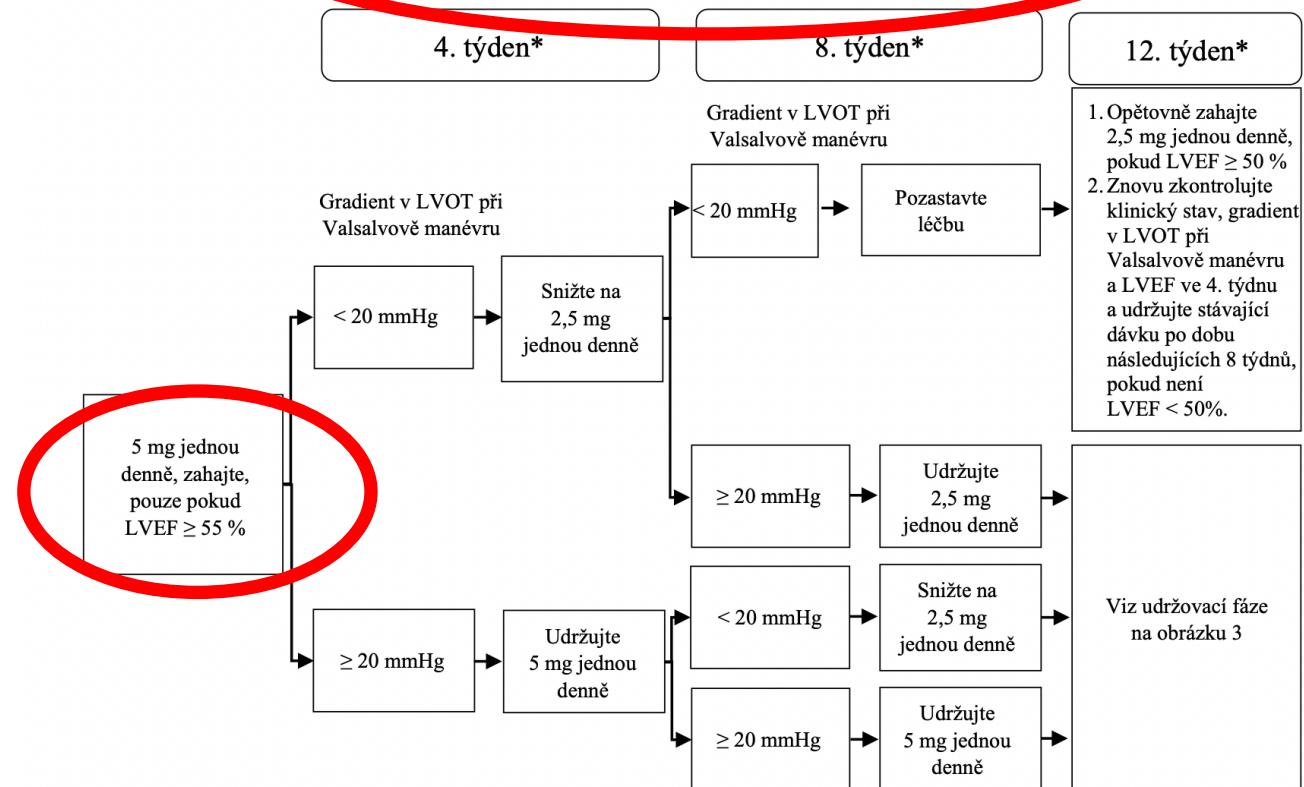


Figure 14 Flow chart on the management of left ventricular outflow tract obstruction. LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction.

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19

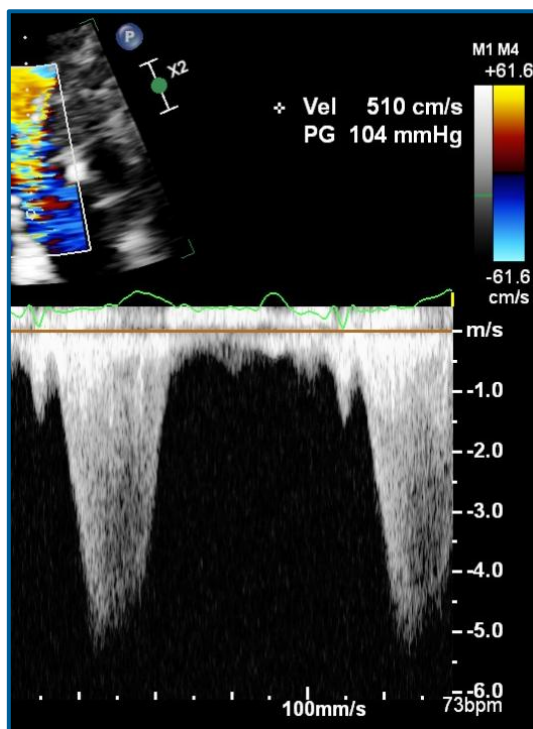
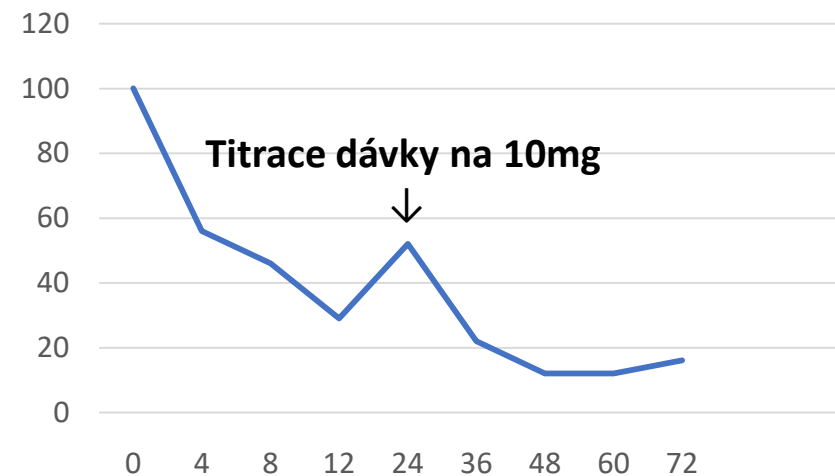


* Přerušete léčbu, pokud je při kterékoli klinické návštěvě LVEF < 50 %; opětovně zahajte léčbu po 4 týdnech, pokud je LVEF ≥ 50 % (viz obrázek 4).

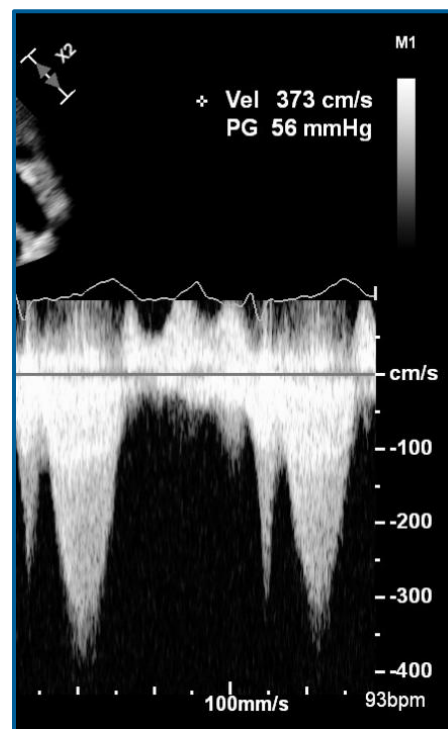
LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

- ESC Guidelines 2023, SPC Camzyos

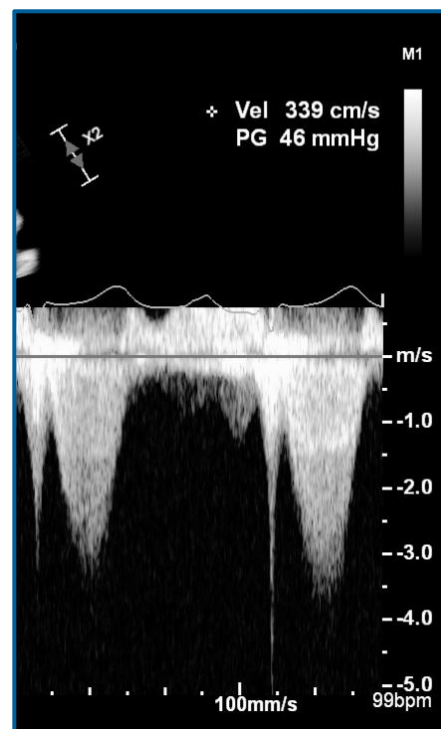
Vývoj gradientu v LVOT



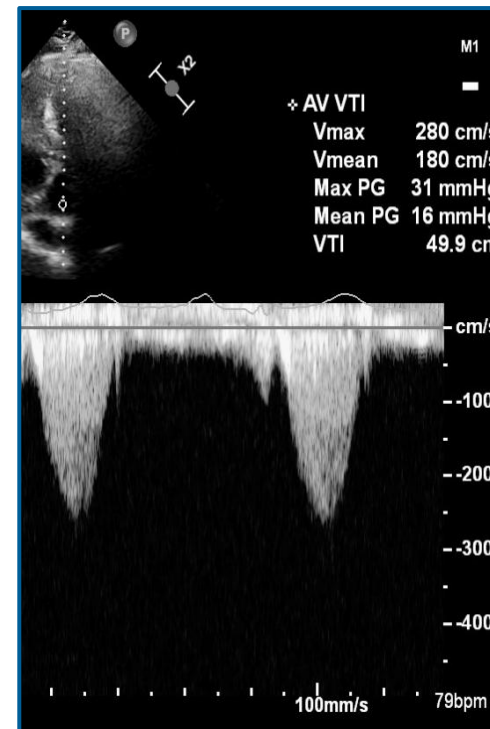
Před léčbou



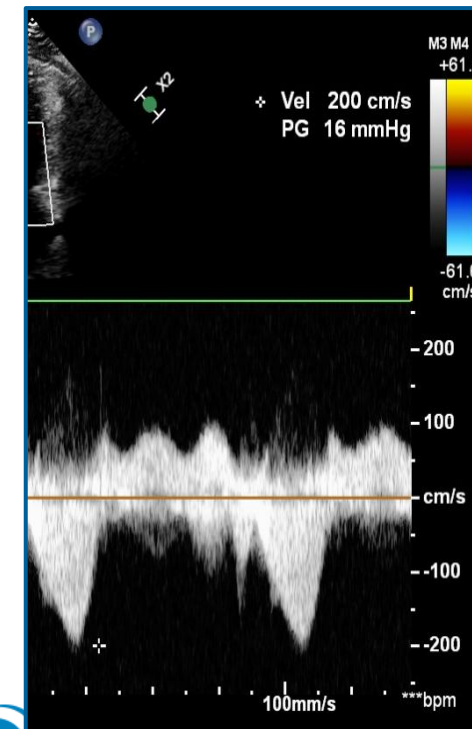
4 týdny



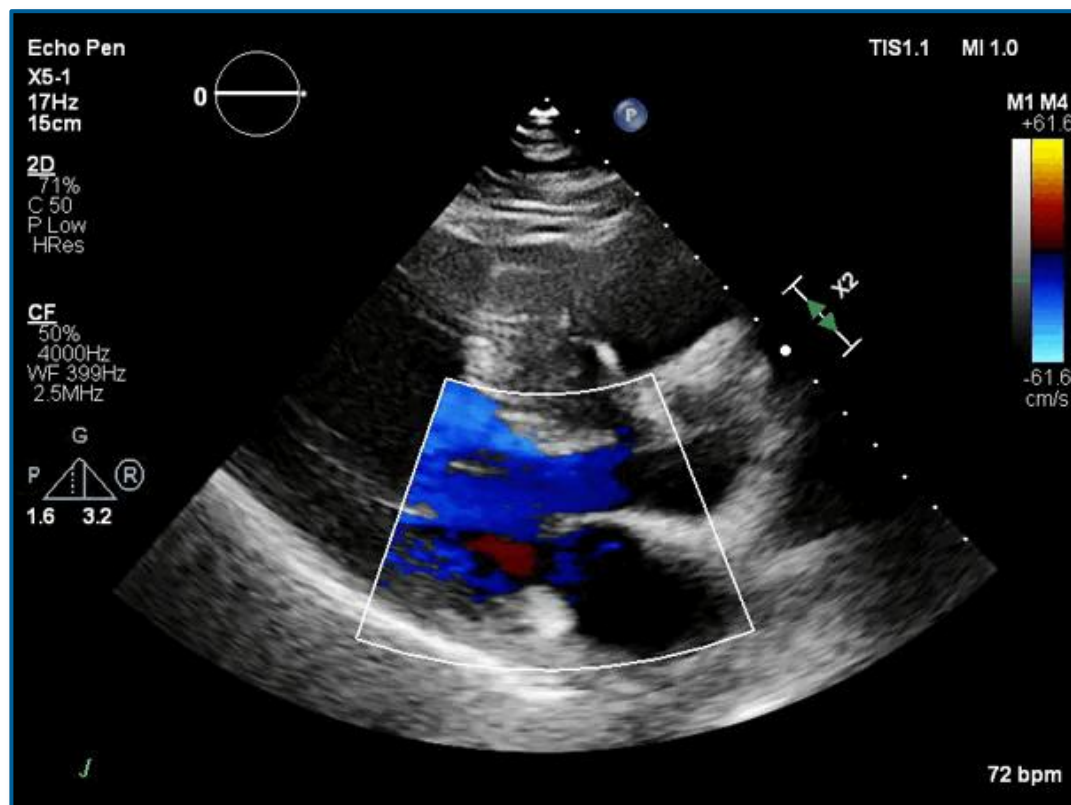
8 týdnů



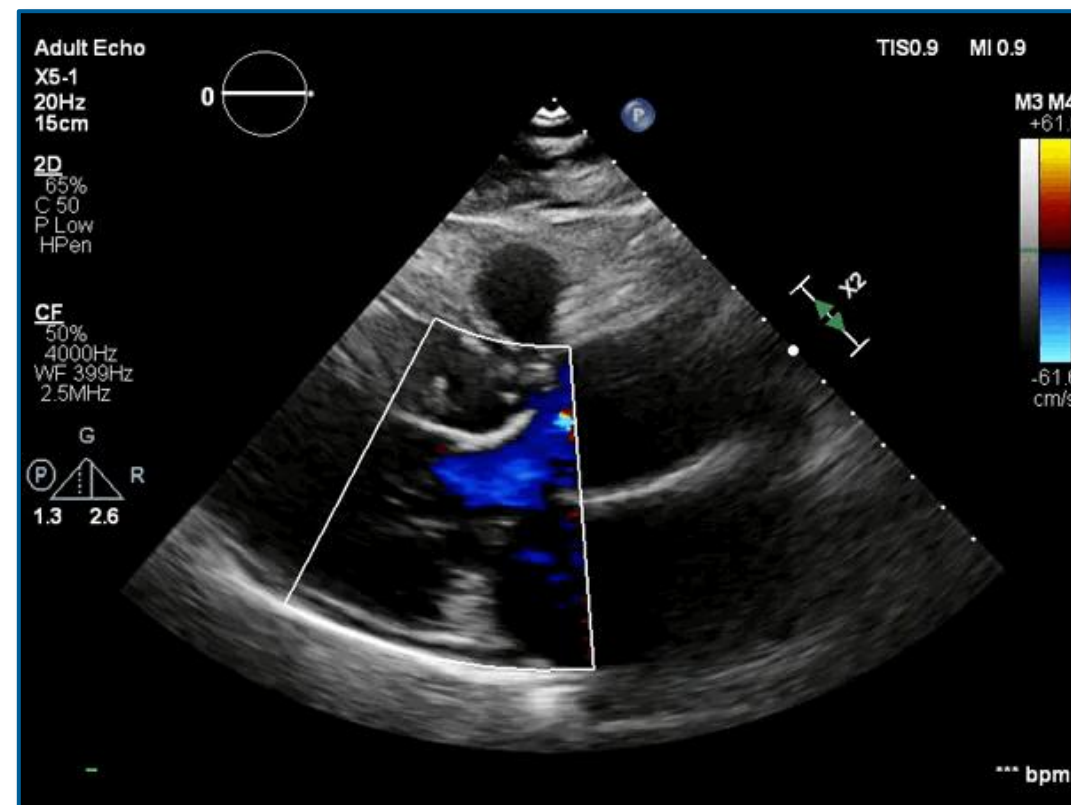
12 týdnů



Srovnání - před léčbou a po 1 roce léčby



NTproBNP 1941 ng/l



NTproBNP 210 ng/l

Kazuistika č.1 - závěr

- význ. snížení gradientu ve výtokovém traktu levé komory
- normalizace kardiomarkerů - NTproBNP
- významné zlepšení symptomatologie
 - NYHA III.....NYHA I
- zlepšení kvality života
- nebyly zaznamenány žádné komplikace léčby

Kazuistika č. 2 – muž, 35 let

35letý muž přichází k předoperačnímu vyšetření před operaci varixů DKK. Při běžné zátěži potíže nemá, při větší zátěži se zadýchává, občas bušení srdce.

OA: v dětství sledován v Brně pro srdeční vadu /bez bližší specifikace/, nyní bez kardiol. disp., varixy DKK

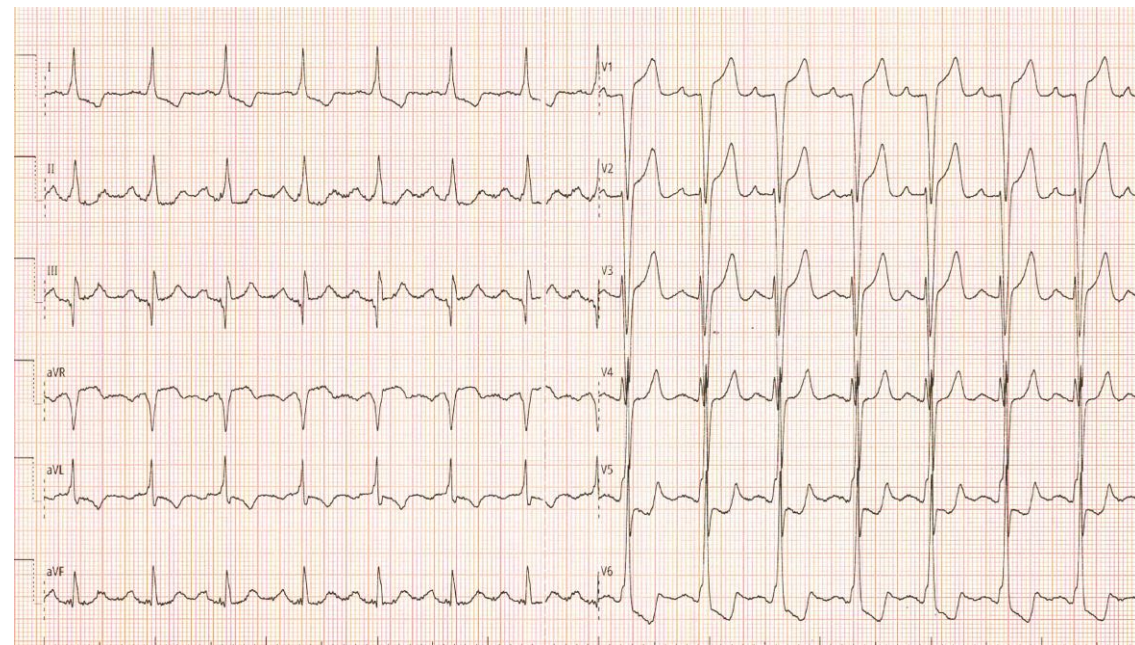
FA: sine

AA: neguje

RA: otec náhle zemřel ve 40 letech – srdeční vada a abusus alkoholu

Obj.: zvedavý úder hrotu, systolický šelest v prekordiu, varixy DKK

TK 135/87mmHg

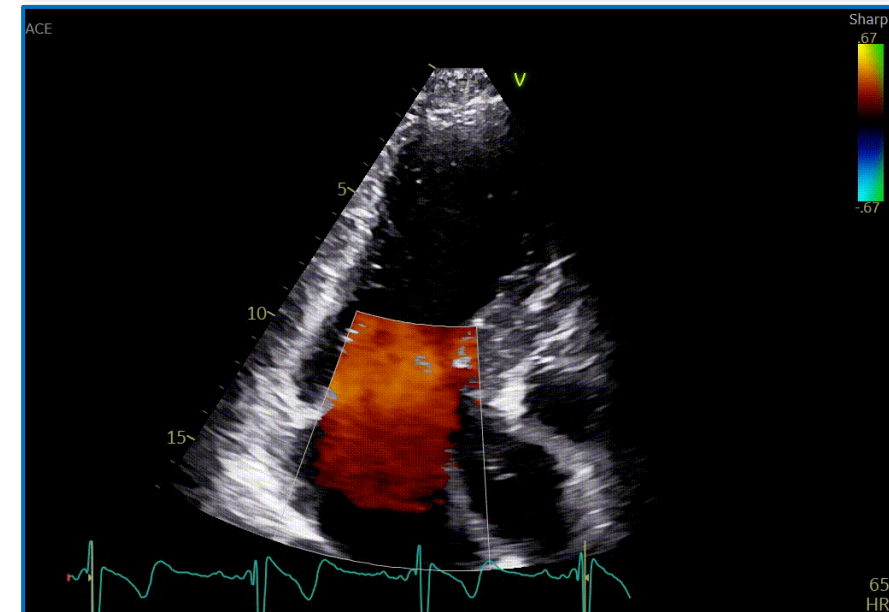
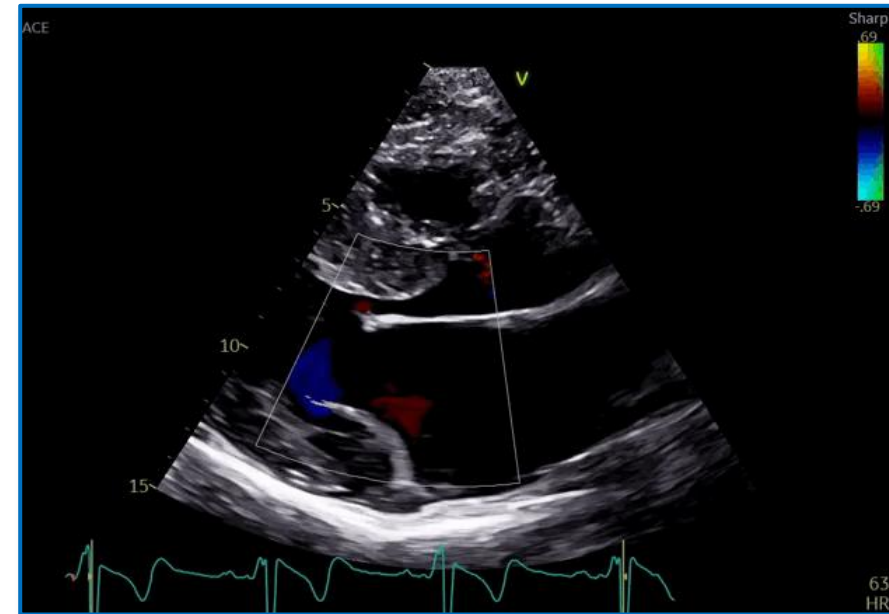
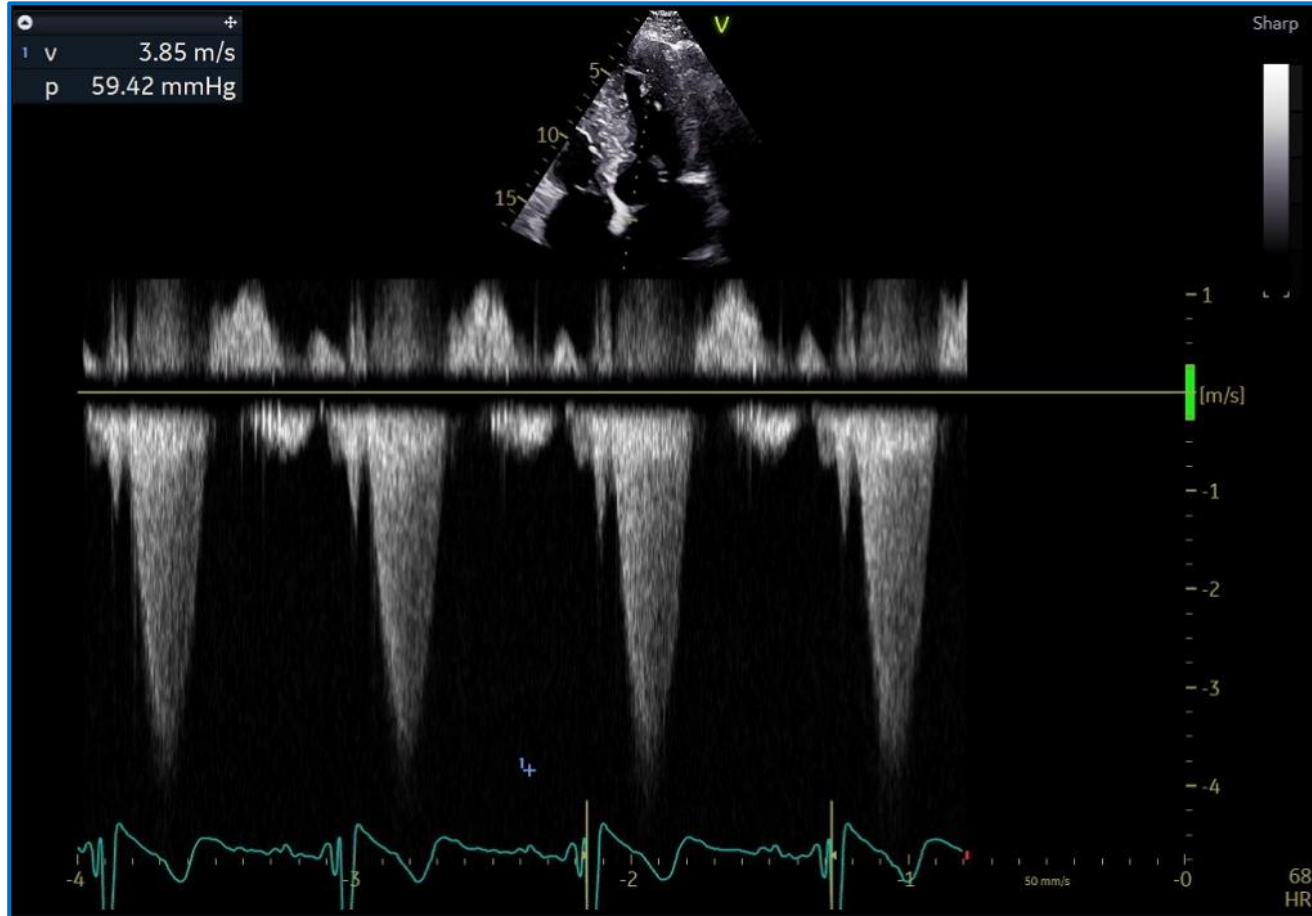


Echokardiografie



ref.: Archiv FN Ostrava

Echokardiografie – gradient v LVOT



ref.: Archiv FN Ostrava

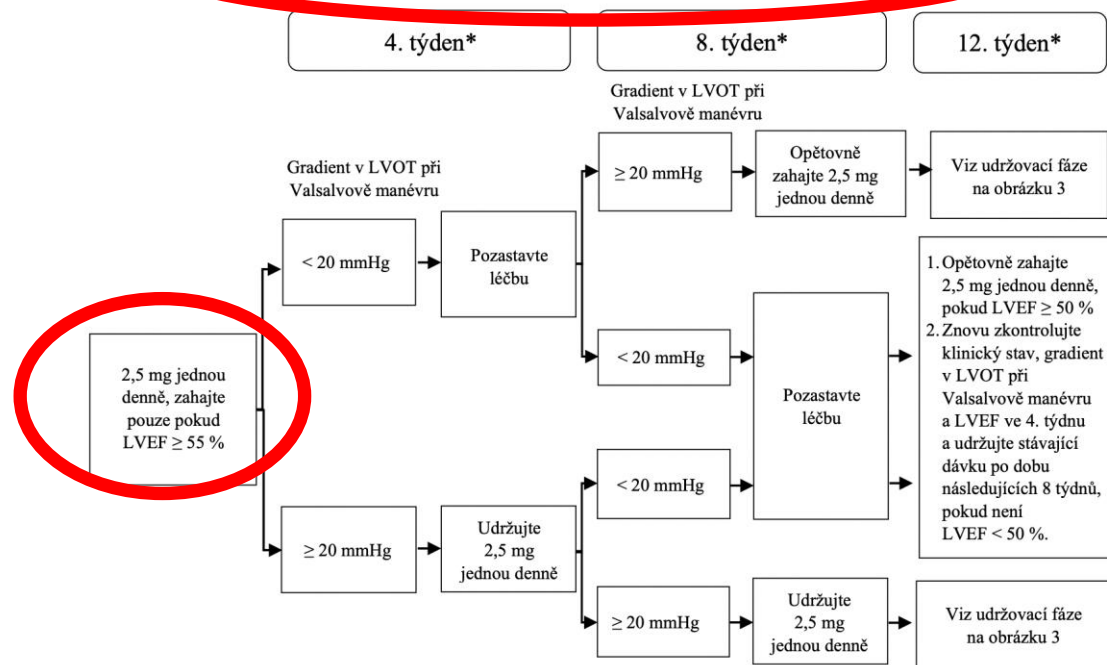
Zahájení léčby

→ pomalý metabolizátor (prevalence 2-4%)

→ léčba zahájena dávkou **2,5 mg**

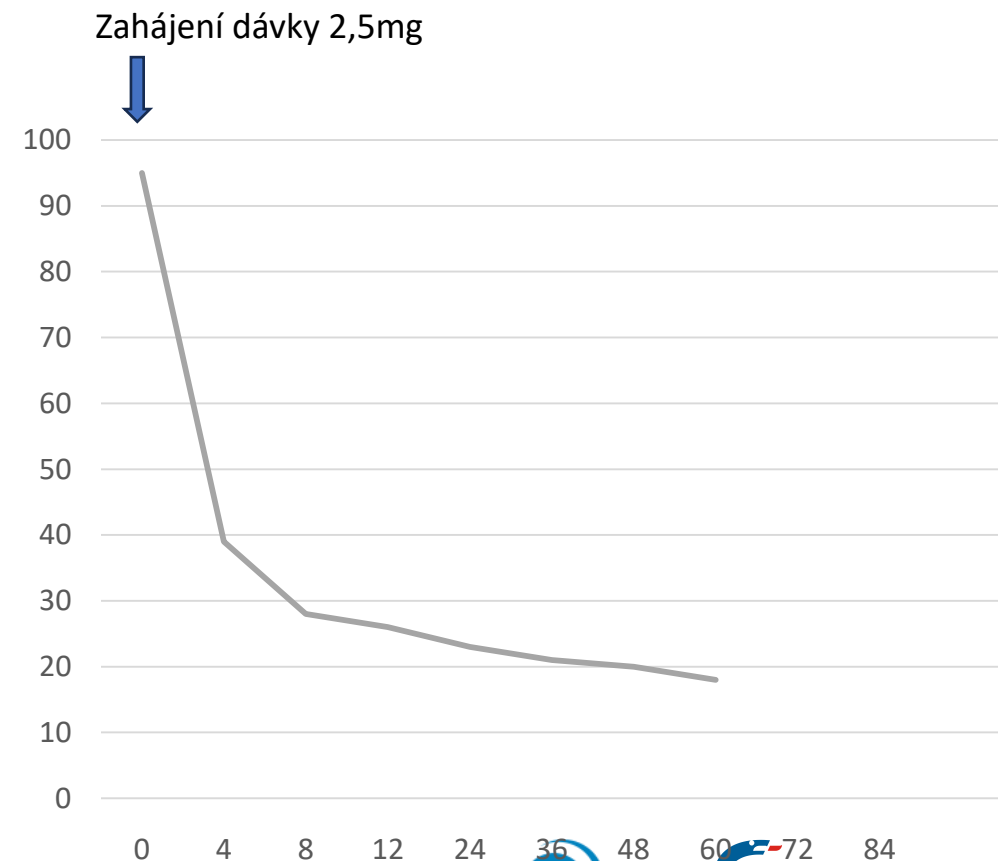
- dle klin. stavu a echokardiografických parametrů možná titrace do max. dávky **5 mg**
- důsledná kontrola interakcí

Obrázek 1: Zahájení léčby u fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19

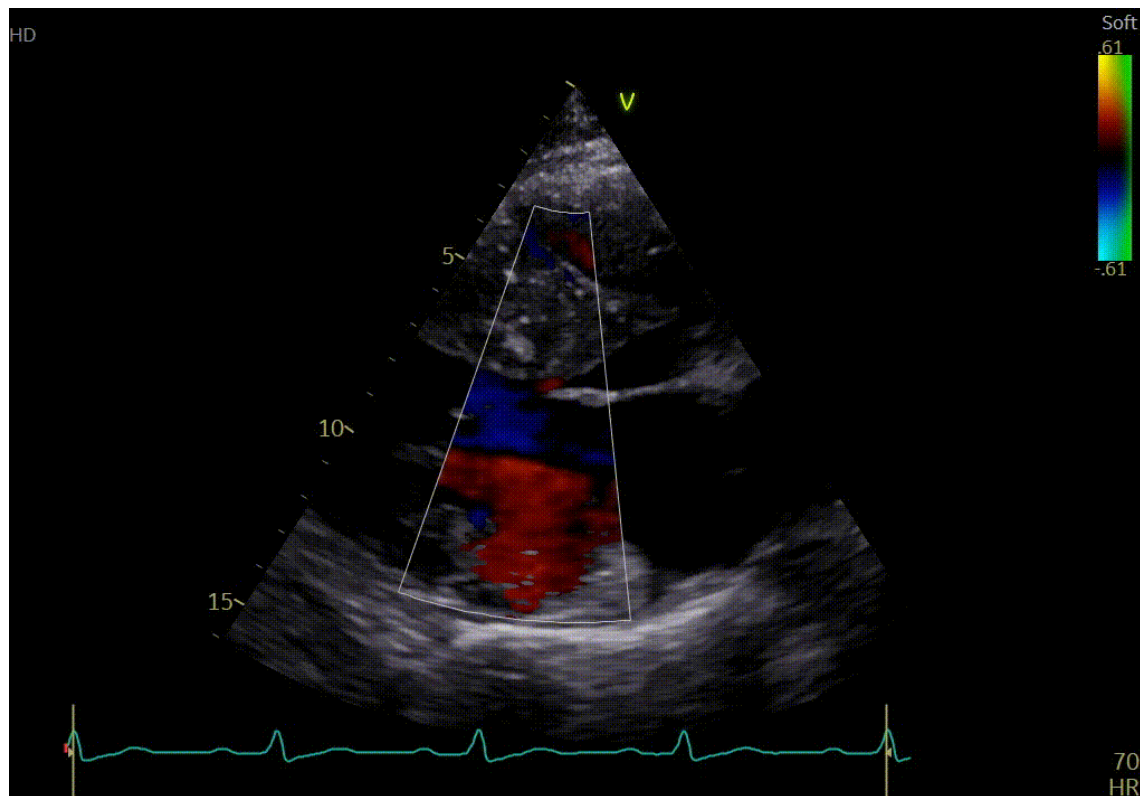


* Přerušete léčbu, pokud je při kterékoli klinické návštěvě LVEF < 50 %; opětovně zahajte léčbu po 4 týdnech, pokud je LVEF ≥ 50 % (viz obrázek 4).

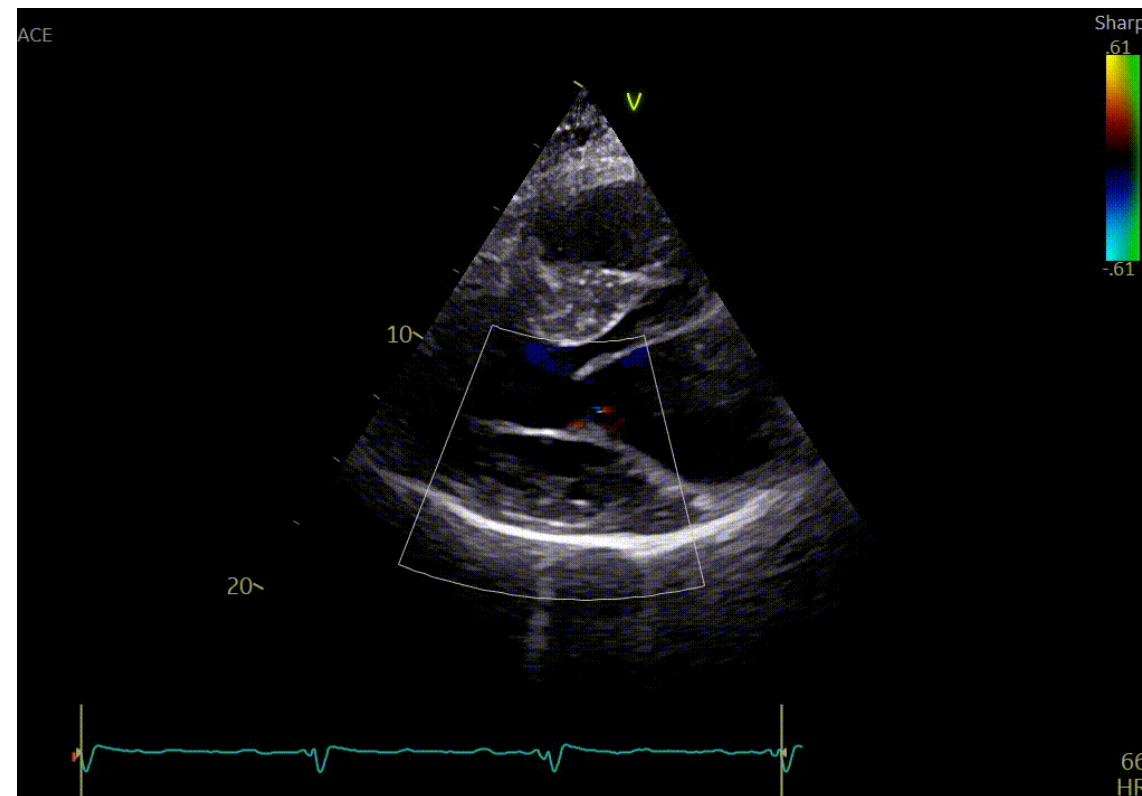
LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory



Mi regurgitace

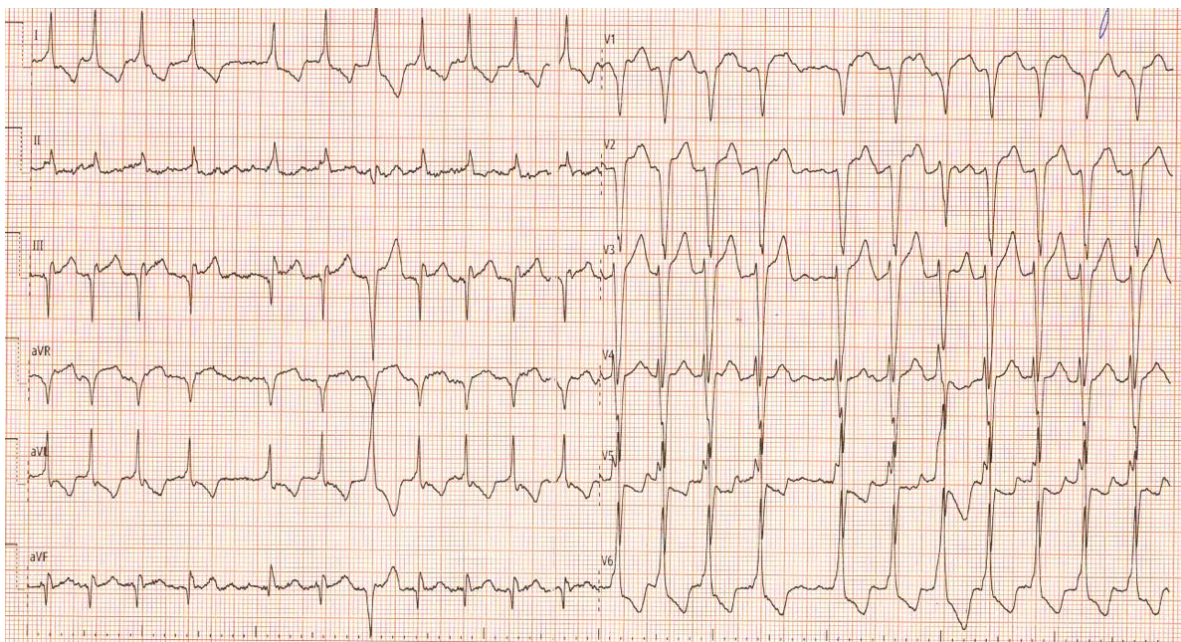


před léčbou



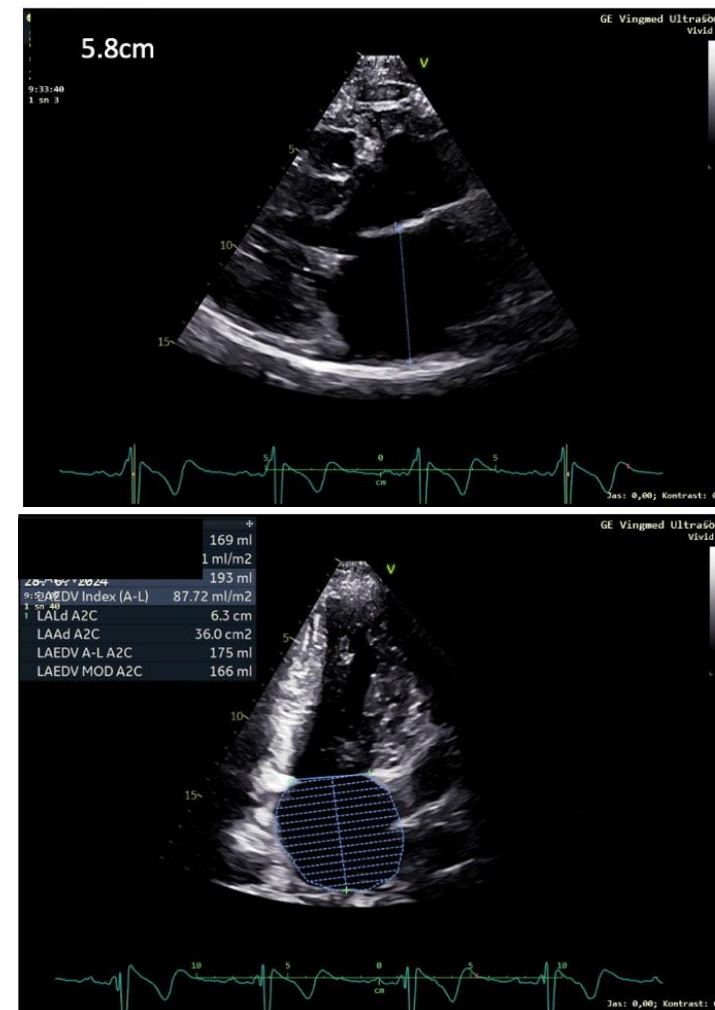
po zahájení léčby

Fibrilace síní



Fibrilace síní u pacientů s HKMP

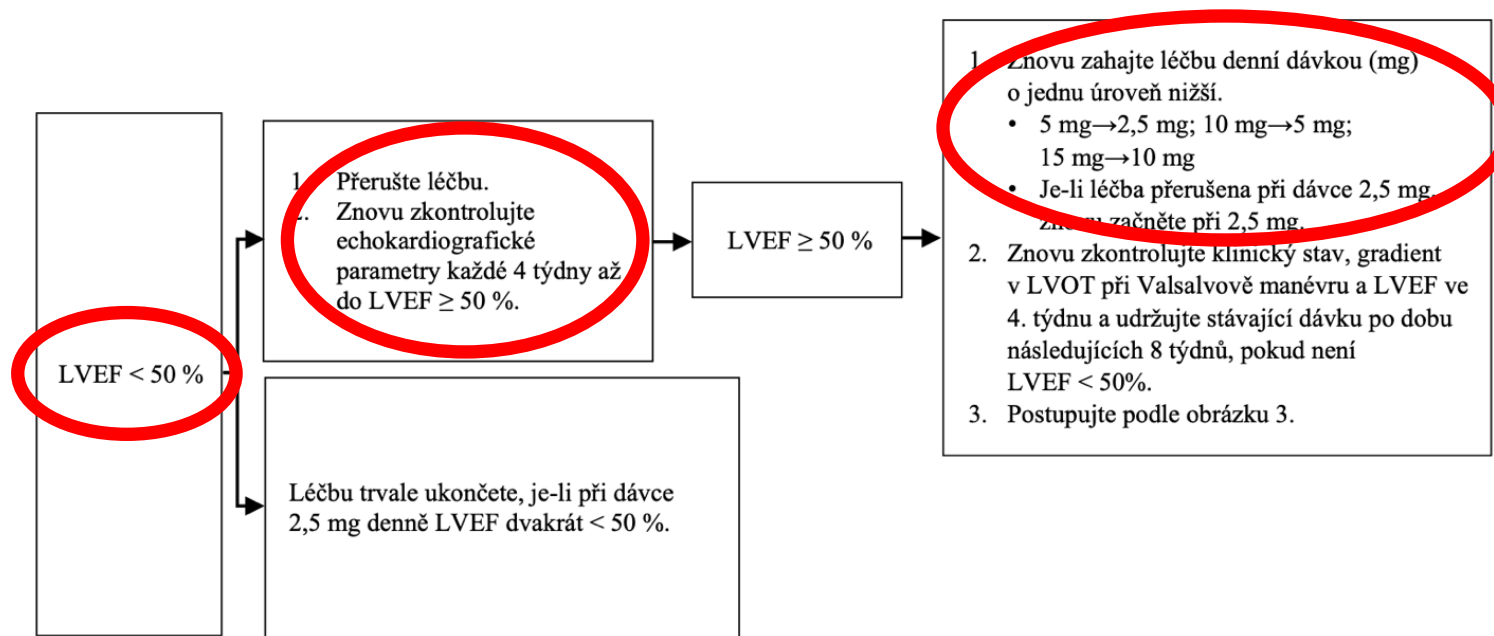
- prevalence FiSi u pacientů s HKMP 20-25%
- HCM-AF risk calculator
- zhoršení symptomatologie
- antikoagulační terapie u všech pacientů bez ohledu na CHA2DS2-VA skóre
- preference kontroly rytmu



Bezpečnost

- v případě zjištění poklesu EF LK pod 50% je nutné přerušení léčby
- u pacientů se závažným interkurentním onemocněním /infekce, arytmie/ může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu srdečního selhání
- v případě nové nebo zhoršující se dušnosti, bolesti na hrudi, únavě, palpitace, otoky DKK nebo zvýšení NTproBNP doporučeno doplnění kontrolní echokardiografie

Obrázek 4: Přerušení léčby při kterékoliv klinické návštěvě, pokud je LVEF < 50 %

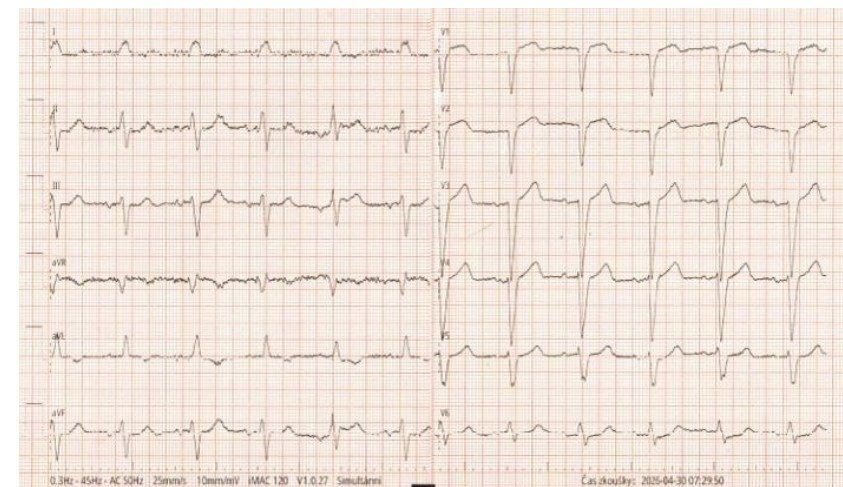
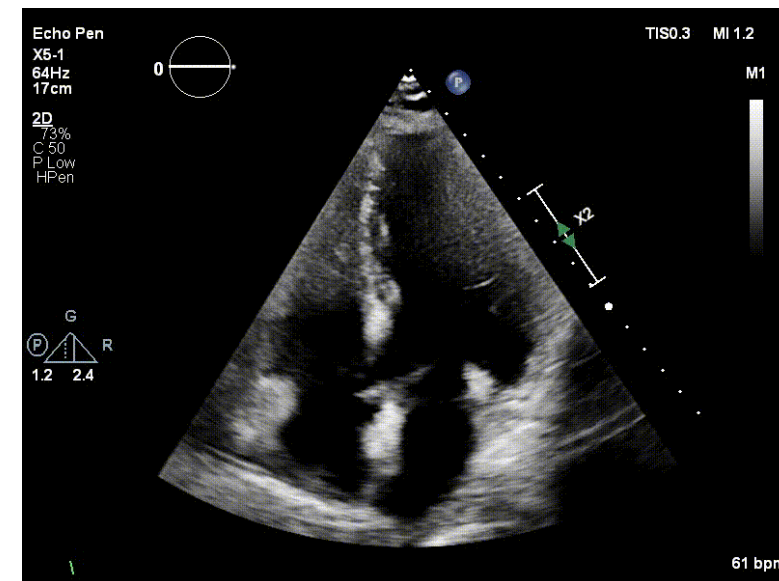


Kazuistika č.3: žena, 71 let

- NO: nám. dušnost, i při menší zátěži
- OA: HOKMP, ICHS chron., HTN, HLP, chron. bronchitis, aneurysma abd. aorty
- FA:
Betalog, Controloc, Godasal, Verospiron, Lipertance, Ezetimib
- TK 145/88
- Lab.: NTproBNP 538
- ECHO. EF LK 60 %, hypertrofie LK, grad v LVOT 111mmHg
- CYP2C19: norm. metabolizátor

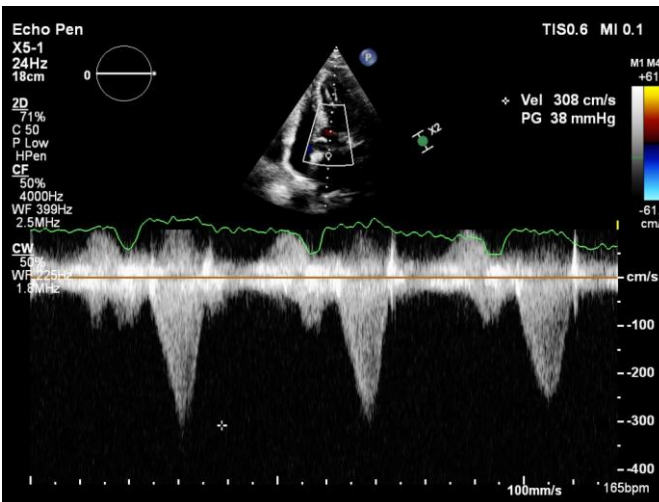
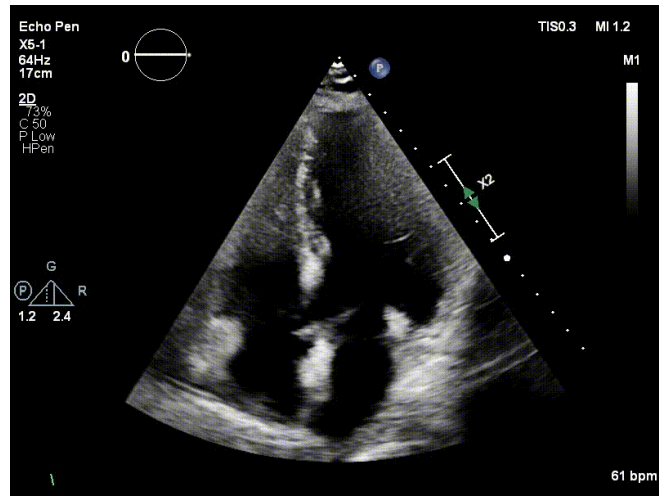


zahájena terapie mavacamtenem 5mg tbl

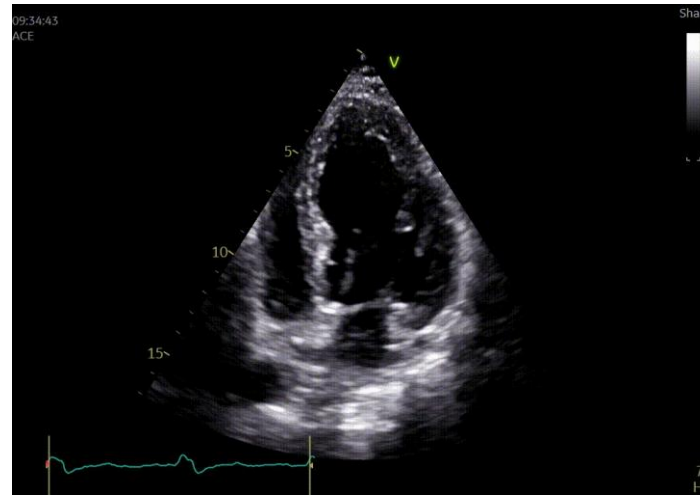


Echokardiografie

12.týden, grad 38mmHg
titrace dávky na 10mg



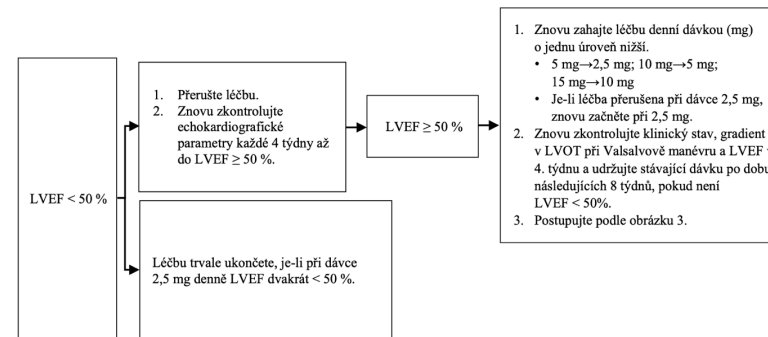
16.týden, EF LK 50%, dočasné
přerušení terapie



20.týden, normalizace EF LK
pokračování v terapii 5mg

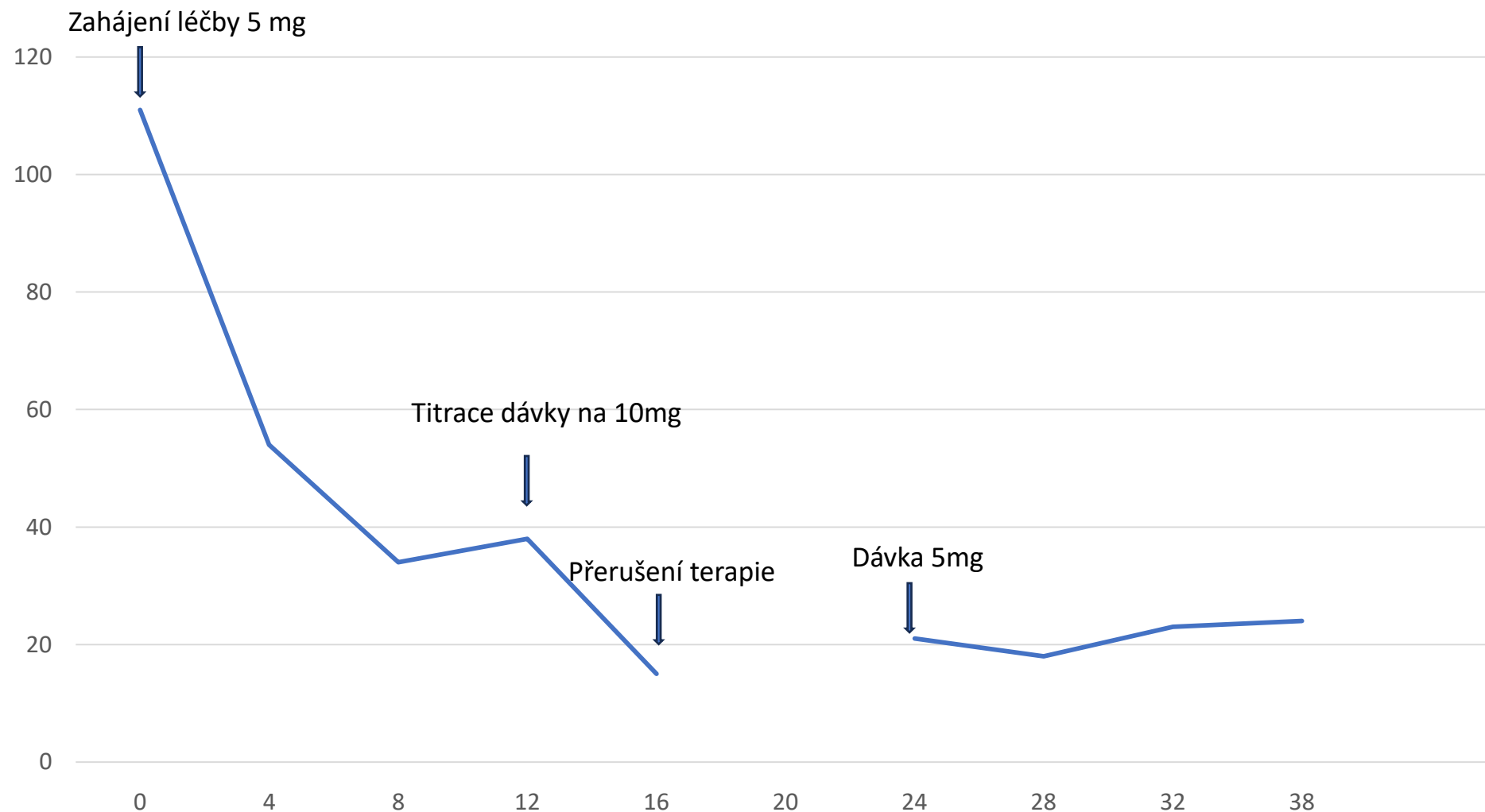


Obrázek 4: Přerušení léčby při kterékoliv klinické návštěvě, pokud je LVEF < 50 %

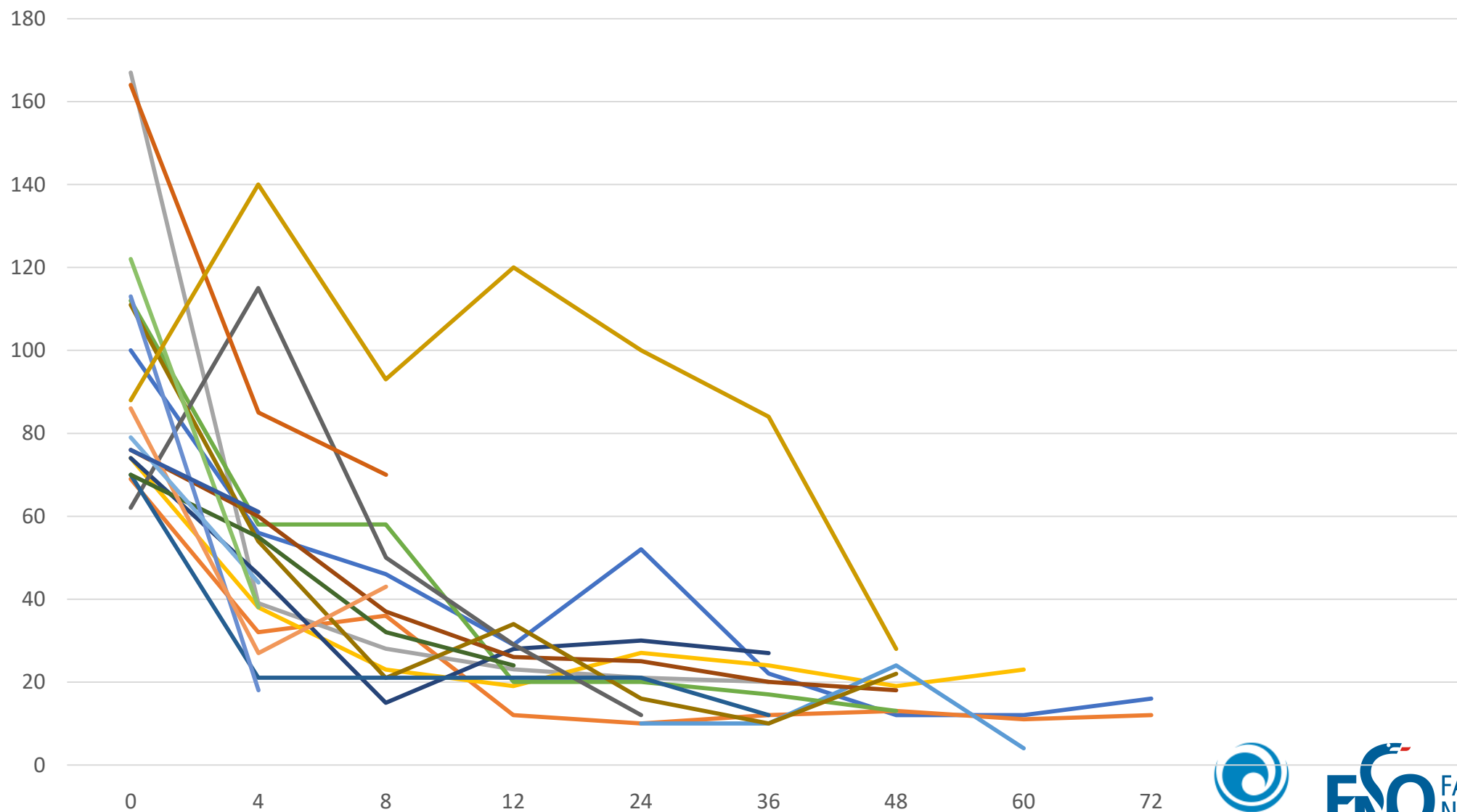


LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

Gradient v LVOT

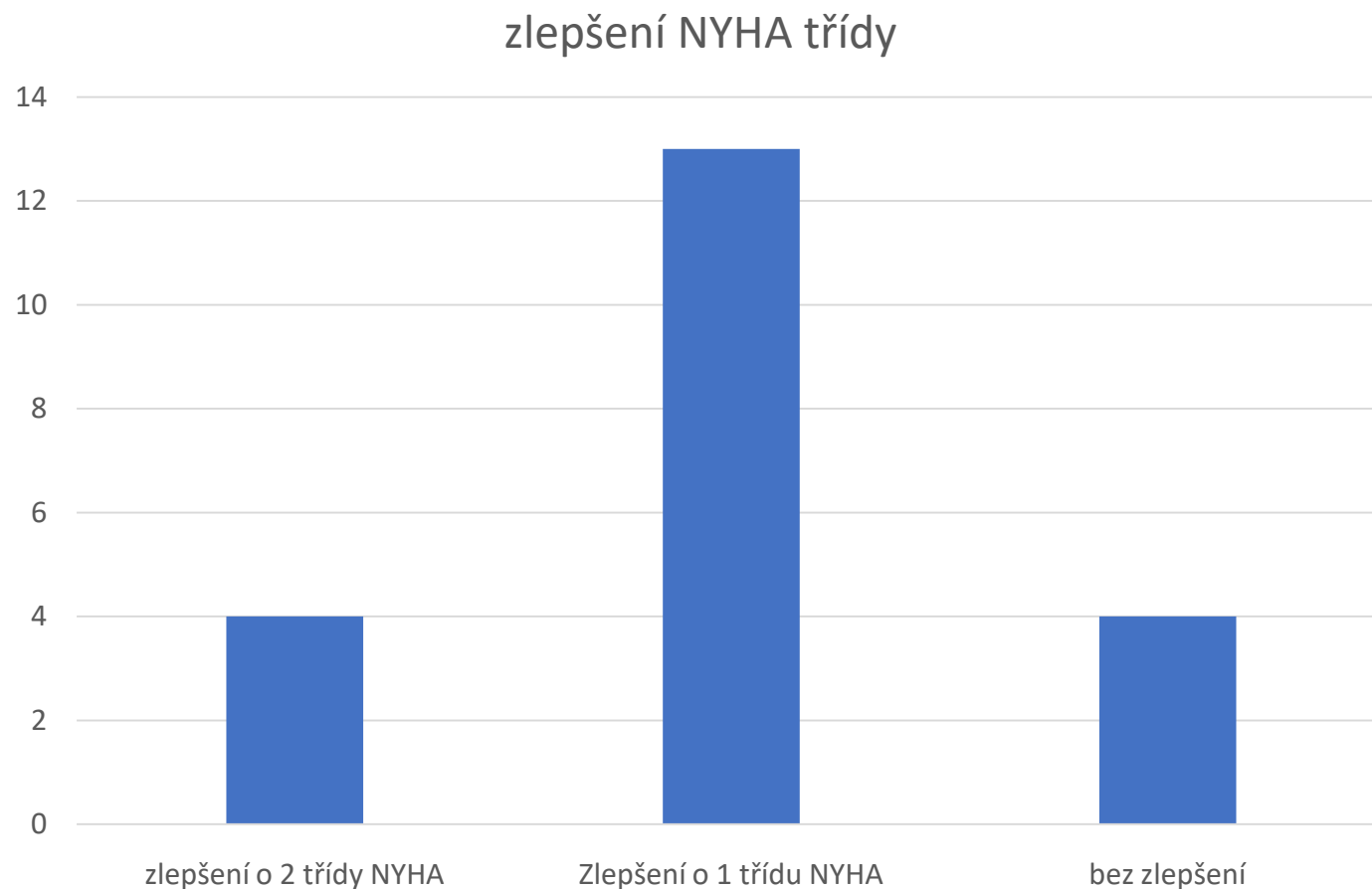


Účinnost: vývoj gradientu v LVOT u 23 léčených pacientů



Zlepšení symptomatologie

- hodnoceno po 3 měsících terapie mavakamtenem



Bezpečnost

velmi dobře definované bezpečnostní parametry (SPC):

- stanovení typu metabolizátoru CYP2C19 před zahájením léčby
- frekventní kontroly, v úvodu terapie, vč. echokardiografie
- redukce dávky při snížení gradientu pod 20mmHg v úvodní fázi
- dočasné přerušení terapie při EF LK pod 50%

FNO:

- všichni pacienti pokračují v terapii
- u 2 pacientů dočasné přerušení léčby (1. parox. FiSi, 2. hraniční EF LK po titraci th. u pacientky s LBBB)
- u 2 pacientů detekce FiSi
- nebyly zaznamenány lékové interakce

Závěr

- první kauzálně zaměřená farmakologická léčba obstrukční HCM
- mavakamten je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (NYHA třída II-III), grad v LVOT nad 50mmHg, s EF LK nad 55%
- efektivní snížení gradientu v LVOT, zlepšení funkční kapacity a symptomatologie nemocných
- k dispozici již střednědobá/dlouhodobá data
- snižuje potřebu invazivních výkonů
- velmi dobře definované bezpečnostní parametry



Děkuji za pozornost.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky.

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavakamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg.

Indikace: Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání*:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Podrobné informace o dávkování viz SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavakamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušování léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavakamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 05/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

