

Langzeitdaten vom ESC 2024 weiten das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Mavacamten bei symptomatischer obstruktiver HCM aus

Die neuesten Daten aus der MAVA-LTE-Studie, die auf dem Jahreskongress 2024 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgestellt und gleichzeitig im European Heart Journal veröffentlicht wurden (1), belegten die anhaltend positiven Auswirkungen auf den Gradienten des linken ventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), NT-proBNP und die Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum von bis zu 180 Wochen.

«Die konsistenten und anhaltenden Verbesserungen bei mehreren kardialen Messgrößen über mehr als drei Jahre mit Mavacamten (Camzyos®) zeigen, dass diese Therapie einen wichtigen Behandlungsbedarf für Patienten mit symptomatischer obstruktiver HCM erfüllt», sagte Prof. Pablo García-Pavía, Leiter der Abteilung für angeborene Herzkrankheiten und Herzinsuffizienz in der Klinik für Kardiologie des Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spanien, der die Studie vorstellte. Diese positiven Langzeitdaten sowie die Aufnahme von Mavacamten in die klinischen Leitlinien der ESC zur Behandlung der LVOT-Obstruktion bei HCM-Patienten, wenn Betablocker und/oder Calciumkanalblocker nicht ausreichend sind (2), unterstreichen die wichtige Rolle dieses Medikaments bei der langfristigen Behandlung dieser lebenslangen Erkrankung, die ein kontinuierliches Management erfordert, so der Referent.



Als erster kardialer Myosin-Inhibitor seiner Klasse wurde Mavacamten in der Schweiz im April 2023 von der Swissmedic für die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer (NYHA-Klasse II-III) obstruktiver HCM zugelassen (www.swissmedic.ch). Am 1.12.2023 wurde Mavacamten in die Schweizer Spezialitätenliste aufgenommen und kann von jedem Kardiologen und jeder Kardiologin nach vorheriger Kostengutsprache verschrieben werden. HCM-Patienten, die eine LVOT-Obstruktion von ≥ 50 mmHg und eine LVEF $> 55\%$ aufweisen und die trotz Betablocker und/oder Calciumkanalblocker symptomatisch sind, eignen sich für einen Therapiestart mit Mavacamten. (Schweizer Spezialitätenliste, aktueller Stand auf www.spezialitaetenliste.ch)

Wie wirkt sich Mavacamten auf HOCM-Patienten aus? EXPLORER-HCM ist die erste Studie bei symptomatischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) in der mit der gezielten Strategie der Myosinhemmung eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Verringerung der Obstruktion des LV-Ausflusstrakts getestet wurde (3). In EXPLORER-HCM einer randomisierten, doppelblinden, Phase-3-Studie, wurden in 68 klinischen kardiovaskulären Zentren in 13 Ländern Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie mit einem LVOT-Spitzengradienten von mindestens 50 mmHg und Symptomen der Klasse II-III der New York Heart Association (NYHA) im Verhältnis 1:1 mit Mavacamten (beginnend mit 5 mg) oder Placebo – 92 % der Patienten (n/N=231/251) in beiden Armen erhielten

Betablocker oder Calciumkanalblocker – über 30 Wochen behandelt. Fast drei Viertel der Patienten waren in NYHA Klasse II. Der komposite primäre Endpunkt war ein Anstieg des Spitzen-Sauerstoffverbrauchs (pVO_2) um 1.5 mL/kg pro Minute oder mehr und mindestens eine Verringerung der NYHA-Klasse oder ein Anstieg des pVO_2 um 3.0 mL/kg pro Minute oder mehr ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen des LVOT-Gradienten nach Belastung, des pVO_2 , der NYHA-Klasse, des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) und des Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath Subscore (HCMSQ-SoB) untersucht. Die Behandlung mit Mavacamten verbesserte die körperliche Leistungsfähigkeit, die LVOT-Obstruktion, die NYHA-Funktionsklasse und den Gesundheitszustand von Patienten mit obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie. Doppelt so viele Patienten unter Mavacamten (37 %) erreichten den kompositen primären Endpunkt versus 17 % unter Placebo. Die Ergebnisse dieser Zulassungsstudie unterstreichen den Nutzen einer krankheitsspezifischen Behandlung für diese Erkrankung. Mavacamten ergab eine mehr als 4-fache Reduktion der mittleren LVOT-Obstruktion nach Belastung gegenüber Placebo (4).

Langzeitdaten untermauern die Therapie mit Mavacamten Die MAVA-LTE-Studie wurde als offene 5-Jahres-Verlängerungsstudie konzipiert, in die Patienten aus der EXPLORER-HCM-Studie aufgenommen wurden. Von der ursprünglichen EXPLORER-HCM-Studie, die 251 Patienten umfasste, wurden 231 in die MAVA-LTE-Studie aufgenommen. Davon erhielten 211 (91 %) zum Zeitpunkt des letzten Datenstichpunkts noch Mavacamten. In dieser Kohorte betrug die mediane Studiendauer 166 Wochen (Interquartilbereich [IQR], 6,0 bis 228,1), wobei 185 (80 %) und 99 (43 %) Patienten ihre Untersuchungen in Woche 156 bzw. 180 abgeschlossen hatten (1).

Die Ergebnisse der jüngsten, am ESC vorgestellten, Analyse zeigten eine Reduktion des LVOT-Gradienten auf ≤ 30 mmHg unter Valsalva bei total 191 Patienten (82.7 %), wobei diese bis zum Ende des Untersuchungszeitraums auf oder unter dem Schwellenwert von 30 mmHg blieben. In Woche 180 verbesserten sich 74 (77,9%) von 95 Patienten um mindestens eine NYHA-Klasse. Mavacamten zeigte eine anhaltende Verbesserung der NYHA-Klasse, wobei 66 % der Patienten bis Woche 180 die NYHA-Klasse I (asymptomatisch) erreichten (Abb. 1). Zudem verringerte sich der linksatriale Volumenindex (LAVI) (Mittelwert [Standard-

abweichung]: -5.5 [9.7] ml/m²) vom Ausgangswert bis zur Woche 180 nachhaltig. Bei der Bewertung der Sicherheitsergebnisse stellten die Prüfarzte fest, dass bei 20 Patienten (8.7 %) vorübergehende Verringerungen der LVEF $< 50\%$ auftraten. Die Häufigkeit dieser vorübergehenden Verringerungen nahm mit der Zeit ab. Alle Fälle von LVEF $< 50\%$ waren nach Unterbrechung der Behandlung reversibel. Es wurden keine Fälle einer dauerhaften Verringerung der LVEF $< 50\%$ beobachtet. Darüber hinaus wiesen die Prüfarzte darauf hin, dass im Beobachtungszeitraum 5 Todesfälle auftraten, von denen jedoch keiner mit Mavacamten in Verbindung gebracht wurde (1). Das Langzeitsicherheitsprofil von Camzyos® wurde bestätigt. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale aus der Originalstudie festgestellt. 91 % der Patienten blieben während des gesamten Bewertungszeitraum in Behandlung (zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts, durchschnittliche Behandlungsdauer 166 Wochen).

«Diese Ergebnisse, die die bisher längste Nachbeobachtungszeit der Phase-3-EXPLORER-Studie darstellen, untermauern das bewährte Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von CAMZYOS», sagte Dr. Roland Chen, Senior Vice President und Leiter der Entwicklungsabteilung für Immunologie, Herz-Kreislauf und Neurowissenschaften (ICN) bei Bristol Myers Squibb. «Als erster und einziger zugelassener kardialer Myosin-Inhibitor für Patienten mit symptomatischer obstruktiver HCM und mit Tausenden von bisher behandelten Patienten auf der ganzen Welt definiert CAMZYOS, welches auf die Ursache der symptomatischen obstruktiven HCM abzielt, die Behandlungslandschaft für diese Patientengruppe neu».

Fazit und Key Take Away

Langzeitdaten zur Behandlung der symptomatischen obstruktiven HCM mit dem Myosin-Inhibitor Mavacamten (Camzyos®) bestätigen die in früheren Studien beobachtete anhaltende kontinuierliche Wirkung dieses neuen Behandlungsprinzips und seine Langzeitsicherheit.

Jeder Kardiologe und jede Kardiologin kann eine Behandlung von Patienten mit symptomatischer obstruktiver HCM (LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg, LVEF $> 55\%$, NYHA-Klasse II-III) mit Mavacamten nach vorheriger Kostengutsprache starten. Die Behandlung erfolgt zusätzlich zu Betablocker oder Calciumkanalblocker oder bei Unverträglichkeit der eben genannten Wirkstoffe als Monotherapie mit Mavacamten.

Literatur

- García-Pavía P, Oreziak A, Masri A. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. published online am 1. September 2024. doi:10.1093/eurheartj/ehae579
- Arbello E et al. Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44: 3503-3626, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194
- Olivetto J et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29.
- Campbell P. FDA approves Mavacamten (Camzyos) for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. HCP Live. April 22, 2022. Accessed September 1, 2024. https://www.hcplive.com/view/fda-approves-mavacamten-for-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy
- Campbell P. FDA approves updated label for Mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. HCP Live. June 15, 2023. Accessed September 1, 2024. https://www.hcplive.com/view/fda-approves-updated-label-for-mavacamten-in-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy
- Desai MY et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. JACC. 2022; 80: 95-108.

Referenzen auf Anfrage bei Bristol-Myers Squibb erhältlich. CV-CH-2400079 10.2024

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: New long-term data are highlighting the sustained benefits of mavacamten (Camzyos) among patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM), Vortrag von Prof. Pablo García-Pavía am ESC Congress 2024

Dieser Sonderreport entstand mit finanzieller Unterstützung von Bristol-Myers Squibb SA

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

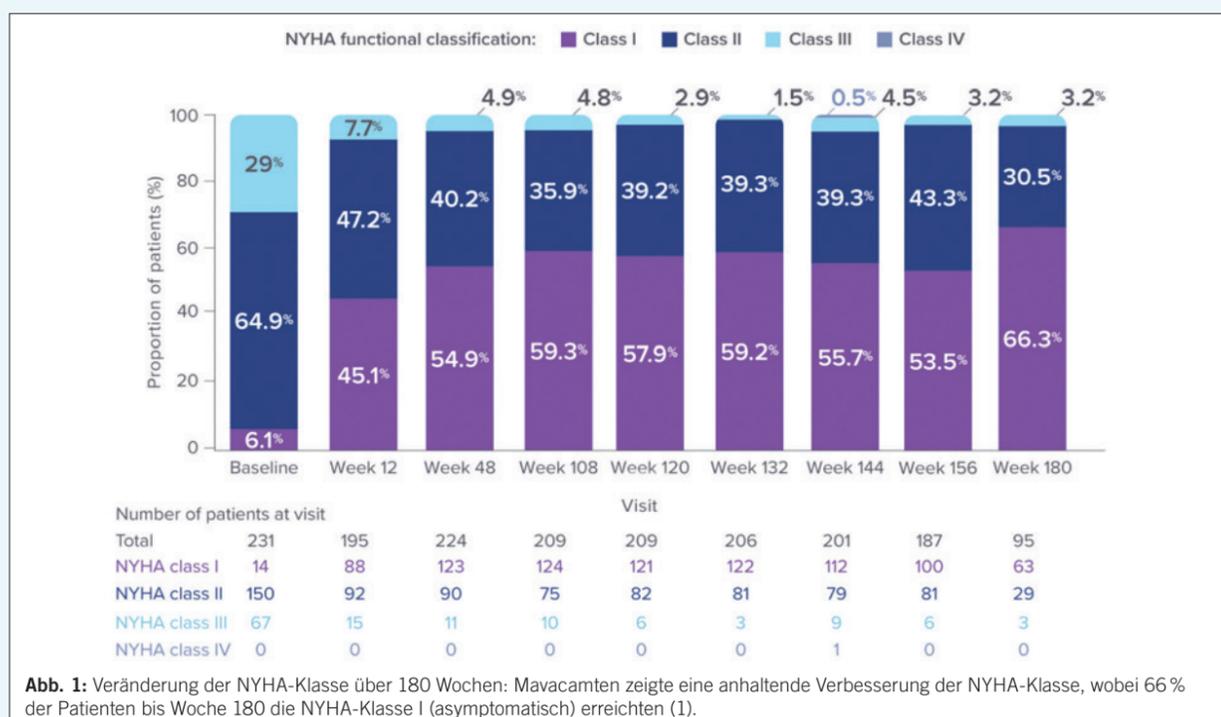


Abb. 1: Veränderung der NYHA-Klasse über 180 Wochen: Mavacamten zeigte eine anhaltende Verbesserung der NYHA-Klasse, wobei 66 % der Patienten bis Woche 180 die NYHA-Klasse I (asymptomatisch) erreichten (1).

Wenn Alltag zur Erfolgsgeschichte wird.¹

CAMZYOS® geht HOCM an der Ursache an – für mehr Lebensqualität* und Leistungsfähigkeit# bei Ihren Patienten.¹

CAMZYOS®. Für Erfolgsgeschichten bei HOCM.¹



www.bmsplus.ch

CAMZYOS® ist zugelassen zur Behandlung der symptomatischen (NYHA Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie bei erwachsenen Patienten.¹

* gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und einem Unterschied zwischen den Gruppen von +9.1 (95% KI 5.5 bis 12.7; $p < 0.0001$) zugunsten von Mavacamten zu Woche 30.²
gemessen im primären Kompositendpunkt bestehend aus Erfassung des VO_2 peak und der NYHA-Klasse mit einem Unterschied von 19.4 (95% KI 8.7 bis 30.1; $p = 0.0005$) zugunsten von Mavacamten.²

HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; **NYHA:** New York Heart Association; **VO_2 peak:** maximale Sauerstoffaufnahme.

Referenzen: **1** CAMZYOS®. Schweizer Fachinformation. Aktuelle Version auf www.swissmedicinfo.ch. **2** Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759–769.

Referenzen auf Anfrage erhältlich.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation CAMZYOS® (Mavacamten) auf www.swissmedicinfo.ch.

CAMZYOS® (Mavacamten). **WWH:** Kann Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion auslösen. Echokardiografische Untersuchungen der LVEF vor und während Anwendung erforderlich. Behandlungsbeginn bei LVEF $< 55\%$ nicht empfohlen. Behandlungsunterbruch bei LVEF $< 50\%$ oder Verschlechterung des klinischen Zustands. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten CYP450-Inhibitoren und -Induktoren wegen Herzinsuffizienzrisiko geboten. **I:** Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer (NYHA II–III) obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und assoziierter Symptome. **D:** 2.5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg 1x/d. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 mg 1x/d, die Maximaldosis beträgt 15 mg 1x/d. Die Initiierung oder Auftitrierung von CAMZYOS® bei Patienten mit LVEF $< 55\%$ ist nicht empfohlen. Eine regelmässige Bewertung des LVEF und des LVOT-Gradienten unter Valsalva ist für eine sorgfältige Titration erforderlich, um eine LVEF $\geq 50\%$ aufrechtzuerhalten und einen angemessenen Ziel-Valsalva-LVOT-Gradienten zu erreichen. Für Titrationsschritte während der Initiierungs- und Erhaltungsphase, Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel und bei Behandlungsunterbruch siehe Fachinformation. Bei LVEF $< 50\%$ während der Behandlung mit CAMZYOS®, muss die Behandlung unterbrochen werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder Hilfsstoffe. Schwangerschaft. **W/VM:** Mavacamten verringert LVEF und kann Herzinsuffizienz durch systolische Dysfunktion

auslösen. Patienten, die an schwere interkurrente Erkrankungen (schwere Infektionen oder Herzrhythmusstörungen) oder sich einer grösseren Herzoperation unterziehen, können ein höheres Risiko einer systolischen Dysfunktion oder Herzinsuffizienz haben. Asymptomatische LVEF-Reduktion, interkurrente Erkrankungen (z.B. schwere Infektionen) und Arrhythmien bei der Dosierung berücksichtigen. Regelmässige Beurteilung des klinischen Zustands vor und während der Behandlung mit CAMZYOS®. **IA:** Bei Initiierung, Absetzen oder Dosisanpassung einer gleichzeitigen Anwendung mit starkem CYP2C19-Inhibitor wird Dosisanpassung von Mavacamten und/oder zusätzliche klinische Kontrolle empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei moderatem oder schwachem CYP2C19- oder starkem oder moderatem CYP3A4-Inhibitor. Bei Absetzen oder Dosisreduktion der gleichzeitigen Behandlung mit starkem CYP2C19- oder CYP3A4-Induktor, werden zusätzliche klinische Kontrollen empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei Initiierung oder Dosiserhöhung des Induktors. Intermittierende Gabe von CYP2C19-Hemmer, starkem CYP2C19-Induktor, starkem oder moderatem CYP3A4-Hemmer oder starkem CYP3A4-Induktor wird nicht empfohlen. **UAW:** Schwindel, Herzinsuffizienz, systolische Dysfunktion (LVEF $< 50\%$). **P:** Hartkapseln zu 2.5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg: 28. (B). **ZI:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V002)