



Mavakamten vid symtomatisk obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Tidig bedömningsrapport 2022-06-14

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Mavakamten
Nyhetsbeskrivning	Mavakamten är det första sjukdomsspecifika läkemedlet vid hypertrof kardiomyopati.
Klassificering	ATC-kod: C01
Företag	Bristol-Myers Squibb/MyoKardia
Indikation, förväntad	Symtomatisk hypertrof obstruktiv kardiomyopati
Verkningsmekanism	Mavakamten hämmar enzymet myosin-ATPas vilket leder till minskad bildning av aktin-myosinbryggor och därigenom försvagad muskelkontraktion i hjärtat [1]. Mavakamten minskar på så sätt symtomen hos patienter med hypertrof kardiomyopati genom att minska utflödesobstruktionen [1].
Dosering, förväntad	Förväntad dosering 5–15 mg dagligen tills vidare, dock har som längst 30 veckors behandling studerats.
Administreringsätt	Peroral administrering.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-10 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-08 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom kardiologi på universitetssjukhus.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. I en amerikansk hälsoekonomisk rapport uppges ett pris på 75 000 dollar per år och beräknad kostnad på 1,2 miljoner dollar per vunnet QALY jämfört med standardbehandling, vilket bedöms som ej kostnadseffektiv behandling [3].
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Kan påverka behandlingsriktlinjer och i så fall öka kostnaden.
Sjukdomen	
Förekomst	Hypertrof kardiomyopati (HCM) är den vanligaste hjärtsjukdomen som nedärvs genetiskt. Prevalensen uppges variera mellan 1:500–1:3000 [2, 4-6]. En svensk studie visade en prevalens på 1: 2478 (0,04%) [7] vilket innebär att det i Sverige skulle finnas cirka 3 000 vuxna individer med hypertrof kardiomyopati. Cirka en fjärdedel av patienter med hypertrof kardiomyopati kan uppskattas ha signifikant utflödesobstruktion vilket var den patientgrupp



	<p>som studerades i studien EXPLORER-HCM. Således uppskattas cirka 1000 individer i Sverige ha en hypertrof obstruktiv kardiomyopati.</p>
<p>Sjukdomens svårighetsgrad</p>	<p>Hypertrof kardiomyopati är en hjärtsjukdom som innebär förtjockad hjärtmuskel i vänster kammare. Hypertrof kardiomyopati i kombination med utflödesobstruktion kan leda till symtom såsom andfåddhet, särskilt vid ansträngning, samt bröstsmärta, yrsel och svimning [2]. De flesta saknar dock symtom eller har endast lindriga symtom. Det finns en ökad risk för hjärtsvikt, kammarytmi och förmaksflimmer. Dödligheten hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati är ökad.</p> <p>Den årliga incidensen av kardiovaskulär död uppges vara en till två procent och beror på plötslig hjärtdöd, hjärtsvikt eller tromboembolism. Med modern behandling uppges att mortaliteten har minskat och är jämförbar med befolkningens. Huruvida patienten har obstruktiv eller icke-obstruktiv hypertrof kardiomyopati påverkar riskvärdering och behandling [5, 8, 9].</p> <p>En svensk studie visade förhöjd mortalitet hos patienter med hypertrof kardiomyopati som hade inplanterbar defibrillator (och således hade bedömts tillhöra en grupp med ökad risk för arytmidöd); 45 av 342 patienter dog under en uppföljningstid av 5,4 år. Hypertrof kardiomyopati var huvudsaklig orsak till dödsfallen hos tre fjärdedelar av patienterna, framför allt på grund av progressiv hjärtsvikt [10].</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer [5, 8, 9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuvarande farmakologisk behandling innefattar betablockad eller verapamil. I vissa fall kan disopyramid övervägas. • Septal alkoholablation eller kirurgisk myektomi kan vara aktuellt hos patienter med hypertrof obstruktiv kardiomyopati med symtomgivande vänsterkammerutflödesobstruktion trots optimerad behandling med betablockad. Även farmakologisk behandling med disopyramid eller pacemakerbehandling kan övervägas hos dessa patienter. • Inplanterbar defibrillator kan vara aktuellt hos de med hög risk för plötslig död. • Bedömning inför interventionell behandling samt interventioner såsom alkoholablation eller myektomi ingår i nationell högspecialiserad vård och gäller vuxna patienter med isolerad HOCM och uttalade symtom till följd av klinisk signifikant utflödesobstruktion trots optimal medicinsk behandling [11]. <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [5]. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Hypertrophic-Cardiomyopathy. Access January 31, 2022



- 2020 AHA/ACC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy [6].
- 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [12].
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>. Access January 31, 2022

Vetenskaplig dokumentation

	NCT03470545, EXPLORER-HCM [13]
Typ av studie	Fas III, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie
Status	Avslutad, publicerad
Antal patienter	251 individer randomiserades till mavakamten (n=123) eller placebo (n= 128). Medelåldern i studien var 58 år, 21% av patienterna var yngre än 50 år och 34% var äldre än 65 år. 46% kvinnor i behandlingsgruppen, 35% kvinnor i placebogruppen
Patientpopulation	Vuxna patienter (≥ 18 år) med hypertrof obstruktiv kardiomyopati och en utflödesgradient på minst 50 mm Hg i vila, efter Valsalva eller ansträngning och med ejektionsfraktion (EF) av vänsterkammaren på minst 55% samt symtom graderat till NYHA klass II-III. Fortsatt standardbehandling (betablockad eller kalciumblockad) var tillåten om doseringen hade varit stabil senaste 2 veckorna.
Inklusion, urval	
Exklusion, urval	Tidigare syncope eller ihållande kammararytmi i samband med ansträngning senaste 6 månaderna, QTc interval > 500 ms, paroxysmalt förmaksflimmer vid screening, permanent förmaksflimmer som inte behandlats med antikoagulantia minst 4 veckor eller var adekvat frekvensreglerat senaste 6 månaderna. Pågående behandling med disopyramid.
Interventions-behandling	Mavakamten startdos 5 mg dagligen, dositering efter 8 respektive 14 veckor. Dosen individualiserades (2,5 mg till 15 mg dagligen) tills LVOT gradient var <30 mm Hg och plasmakoncentration av mavakamten var 350–700 ng/ml. Behandlingsduration: 30 veckor
Jämförelsearm	Placebo som tillägg till standardbehandling (betablockad eller kalciumblockad).
Resultat	Primär utfallsvariabel* vecka 30 jämfört med baseline (*Andel patienter med ökning i maximal syreupptagningsförmåga ($\max\dot{V}O_2$) med $\geq 1,5$ ml/kg/min i kombination med förbättring med ≥ 1 NYHA klass ELLER ökning i $\max\dot{V}O_2$ med $\geq 3,0$ ml/kg/min och ingen försämring i NYHA klass): Mavakamten 37%, Placebo 17%. Skillnad 19,4% (95% konfidensintervall 8,7–30,1), $p < 0,0005$
Primär utfallsvariabel	
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Sekundära utfallsvariabler vecka 30 jämfört med baseline: Förändring i LVOT gradient efter ansträngning (mm Hg) medel (SD): mavakamten -47(40), placebo -10 (30), $p < 0,0001$ Förändring i $\max\dot{V}O_2$ efter 30 veckor jämfört med baseline (ml/kg per minut): medel (SD): mavakamten 1,4(3,1), placebo -0,1(3,0), $p = 0,0006$ Andel patienter med förbättring med ≥ 1 NYHA klass: Mavakamten 65%, Placebo 31%. Skillnad 34% (95% konfidensintervall 22–45), $p < 0,0001$ Förändring i skattade symtom finns även i separat publikation (10): Förändring i KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire- Overall Summary score) [14]: medel (SD): mavakamten 14,9 (15,8), placebo 5,4(13,7), $p < 0,0001$ 36% av mavakamtengruppen och 15% av placebogruppen fick stor-mycket stor förbättring i KCCQ-OS score. Förklaring utfallsvariabler:



	<ul style="list-style-type: none"> ○ max\dot{V}O₂ mått på syreupptagningen vid maximal fysisk ansträngning. ○ NYHA-klass: bedöms kliniskt, mått på symptom och funktionell status vid hjärtsjukdom. NYHA klass I innebär inga symptom vid fysisk ansträngning och klass IV innebär oförmåga till fysisk ansträngning och/ eller symptom i vila. ○ LVOT-gradient: Mått på tryckfall över vänsterkammarens utflödestrakt, bedöms med hjälp av ekokardiografi. Tryckfallet vid HCM uppstår på grund av förtjockat septum och systolisk framåtgående rörelse av mitralisklaffen. LVOT obstruktion innebär att blodet har svårare att pumpas ut i stora blodomloppet. Ökad LVOT obstruktion definieras som gradient ≥ 30 mm Hg i vila eller vid provokation som Valsalva eller fysisk ansträngning. En gradient ≥ 50 mm Hg anses ha hemodynamisk betydelse [5].
<p>Säkerhet</p>	<p>Minst 1 biverkningshändelse under behandling: mavakamten n=108 (88%), placebo n=101 (79%) Totala antalet allvarliga biverkningar: mavakamten n=11, placebo n=20</p> <p>Minst 1 allvarlig biverkan: mavakamten n=10 (8%), placebo n=11 (9%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● synkope mavakamten n=2 (2%), placebo n=1 (1%) ● "stress kardiomyopati" mavakamten n=2 (2%), placebo 0 <p>Avbröt studien i förtid: mavakamten: n=4 (varav 2 med förmaksflimmer och synkope), placebo: n=3 (varav 1 plötsligt dödsfall).</p> <p>Hjärtbiverkningar: Förmaksflimmer: mavakamten n=8 (6,5%), placebo n=9 (7,0%) Hjärtsvikt: mavakamten n=2 (1,6%), placebo n=3 (2,3%) Kammartakykardi: mavakamten n=2 (1,6%), placebo n=2 (1,6%) "Stress kardiomyopati" (Takotsubo kardiomyopati): mavakamten n=2 (1,6%), placebo 0 Angina: mavakamten n=1 (0,8%), placebo n=5 (3,9%)</p> <p>Allvarliga hjärtbiverkningar: mavakamten n=4 (2 förmaksflimmer, 2 stress kardiomyopati) placebo n=4 (3 med förmaksflimmer, 1 plötslig död)</p> <p>Övergående minskning av systolisk vänsterkammarfunktion EF till <50%: mavakamten: n=7 (varav 4 vid sista studiebesöket), återhämtades efter utsättning utom hos 1 individ placebo: n=2</p>
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Cirka en tredjedel av patienterna var äldre än 65 år men det saknas information om åldern på de äldsta individerna i studien.</p> <p>Behandlingsgruppen och placebogrupperna skiljde sig åt: Mavakamten- jämfört med placebogrupperna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fler kvinnor (46% jämfört med 35%) - färre patienter med förmaksflimmer (10% jämfört med 18%) - fler som genomgått septal myektomi (9% jämfört med 6%) - fler med betablockad eller kalciumblockad (96% jämfört med 87%) - fler med kalciumblockad (20% jämfört med 13%) - fler där genetisk testning visat en patogen genvariant för hypertrofisk kardiomyopati (31% jämfört med 22%) <p>Effekten på den primära effektvariabeln var bättre hos</p> <ul style="list-style-type: none"> - de som behandlades med kalciumblockad jämfört med betablockad. <p>Denna skillnad i effekt kvarstod i multivariat testning.</p> <ul style="list-style-type: none"> - de med patologiskt resultat i genetisk analys för HCM jämfört med de vars gentest visat oklar signifikans eller var negativt (subgruppsanalys).



	<p>Vad gäller säkerhet sågs signal för övergående minskning av systolisk vänsterkammarfunktion.</p> <p>Skattade symtom och livskvalitet: endast 75 procent av patienterna mavakamtengruppen och 69 procent av placebogruppen hade fyllt i enkäterna som KCCQ baseras på.</p>
Pipeline	
Andra läkemedel med aktuell indikation	Aficamten, en kardiell myosinhämmare (Cytokinetics), fas II-prövning, för behandling av hypertrof kardiomyopati (Citeline).
Andra indikationer för läkemedlet	<ul style="list-style-type: none">• En fas II-studie hos patienter med icke-obstruktiv hypertrof kardiomyopati har avslutats, studieresultat inväntas [15].• Rekrytering pågår till fas II studie hos patienter med hjärtsvikt och bevarad systolisk vänsterkammarfunktion [15].
Övrigt	
Grad av utflödesgradient behöver diagnosticeras före och under behandling vilket kräver högkvalificerad ekokardiografisk diagnostik, vilket görs ändå hos denna patientgrupp.	
Författare	
Författaren har lämnat jävsdeklaration.	
Karolina Nowinski, biträdande överläkare, medicine doktor Medicinsk enhet Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none">1. Tower-Rader A, Ramchand J, Nissen SE, Desai MY. Mavacamten: a novel small molecule modulator of beta-cardiac myosin for treatment of hypertrophic cardiomyopathy. <i>Expert Opin Investig Drugs</i>. 2020;29(11):1171-8.2. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>. 2022;79(4):372-89.3. Wasfy J, Walton S, Beinfeld M, Nhan E, Sarker J, Whittington M, et al. Mavacamten for Hypertrophic Cardiomyopathy: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/04/ICER_HCM_Draft_Evidence_Report_81821.pdf: Institute for Clinical and Economic Review; 2021, August 18.4. Canepa M, Fumagalli C, Tini G, Vincent-Tompkins J, Day SM, Ashley EA, et al. Temporal Trend of Age at Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Analysis of the International Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry. <i>Circulation Heart failure</i>. 2020;13(9):e007230.5. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). <i>European heart journal</i>. 2014;35(39):2733-79.	



6. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e57.
7. Magnusson P, Palm A, Branden E, Morner S. Misclassification of hypertrophic cardiomyopathy: validation of diagnostic codes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:403-10.
8. Magnusson P, Gadler F, Morner S. [Management of hypertrophic cardiomyopathy - the most common inherited heart disease]. *Lakartidningen*. 2018;115:E4XX.
9. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):390-414.
10. Magnusson P, Gadler F, Liv P Morner S. Causes of death and mortality in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable defibrillators in Sweden
J Cardiovasc Med 2016; 17(7):478-84
11. Socialstyrelsen. Beslut om nationell högspecialiserad vård - viss vård vid hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM). <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/nationell-hogspecialiserad-var-d-hypertrofisk-obstruktiv-kardiomyopati-hocm-beslut.pdf>2021-06-29. Access 2022-02-10
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;21; 42((36)):3599-726.
13. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, 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):759-69.
14. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10293):2467-75.
15. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.



Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.