

# Farmakologický profil mavakamtenu v léčbě hypertrofické obstrukční kardiomyopatie

**Marek Lapka**

Ústav farmakologie, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Tímto způsobem moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, a tím snižuje pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci. Látka je aktuálně schválená a indikovaná k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (New York Heart Association, NYHA, třída II–III) u dospělých pacientů. Aktuálně probíhá velká klinická studie, která se pokusí doplnit dlouhodobá data o bezpečnosti a účinnosti mavakamtenu ve zmíněné indikaci.

**Klíčová slova:** mavakamten, inhibitor srdečního myozinu, kardiaka, hypertrofická kardiomyopatie.

## Pharmacological profile of mavacamten in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

Mavakamten is a selective, allosteric and reversible inhibitor of cardiac myosin. In this way, it modulates the number of myosin heads that enter the state of onset of contraction, thereby reduce the likelihood of the formation of systolic and residual diastolic cross bridges during contraction. The molecule is currently approved and indicated for the treatment of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy (oHCM) (New York Heart Association, NYHA, class II–III) in adult patients. A large clinical study is currently underway, which will attempt to supplement the long-term data on the safety and efficacy of mavacamten in the mentioned indication.

**Key words:** mavacamten, cardiac myosin inhibitor, cardiac, hypertrophic cardiomyopathy.

## Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je geneticky podmíněné onemocnění, které běžně vede k obstrukci výtokového traktu levé komory (LVOT), jež může způsobit diskomfort na hrudi, dušnost, únavu a synkopu. Jedná se o jeden z nejčastějších druhů kardiomyopatií a jednu z nejfrekventovanějších příčin náhlého úmrtí u mladých jedinců (1). Onemocnění je typické hypertrofií myokardu s absencí dilatace levé komory a zároveň jsou vyloučeny ostatní potenciální patologie (2, 3).

I když může být onemocnění asymptomatické, choroba je charakterizována postupnou

progresí dušnosti při námaze a zhoršující se kvalitou života v prostředí dynamické obstrukce LVOT. Obstrukční HCM vzniká v důsledku myofibrilární poruchy vedoucí k hypertrofii septa a abnormálnímu subvalvulárnímu mitrálnímu aparátu vedoucímu k systolickému přednímu pohybu jednoho nebo obou mitrálních cípů (1). Prognóza HCM je proměnlivá, u malé podskupiny pacientů se vyskytuje symptomatické srdeční selhání a náhlá srdeční smrt (4).

Nejčastější příčinou hypertrofické kardiomyopatie tkví v mutaci genů kódujících sarkomerické složky kardiomyocytů. Mutace postihují geny pro kontraktilní myofilamenty

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):38–45

<https://doi.org/10.36290/far.2024.006>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 2. 2024

**PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.**

marek.lapka@lf3.cuni.cz

sarkolemy kardiomyocytů, konkrétně těžkého řetězce beta myozinu a myozin vázajícího proteinu C. Onemocnění má tzv. vysokou penetranci, a tedy i častý familiární výskyt. Bohužel je genetická etiologie komplikována faktem, že identifikovaná mutace bývá detekována u celé poloviny testované populace. Dosud je známo několik set genů asociovaných s touto kardiomyopatií. Navíc hypertrofická kardiomyopatie se může vyskytovat i u metabolických a neuromuskulárních poruch jako souběžné onemocnění, jako je Fabryho nemoc, Friedreichova ataxie, Danonova nemoc, ale i další (5).

Spouštěčem onemocnění může být extrémní fyzická námaha nebo prudká změna hladin iontů. Hypertrofickou kardiomyopatii často provází diastolická dysfunkce a ve většině případů i hyperdynamická funkce levé komory s její neporušenou systolickou funkcí. Obstrukce je detekovatelná zhruba v 70 % případů a hraje tak významnou roli v rozvoji srdečního selhání a prognóze pacientů. Bývá také přítomna diastolická dysfunkce levé komory, která může být u některých pacientů podkladem rozvoje srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (6).

Klinický obraz je velice rozmanitý, zahrnuje asymptomatické případy až po pacienty s maligní arytmií nebo náhlou srdeční smrtí a může se objevit kdykoliv během života jedince. Jak již bylo uvedeno výše, pacienti si mohou stěžovat na bolesti na hrudi nebo jeho diskomfort, námáhavou dušnost, palpitace, synkopální nebo presynkopální stavy a spoustu dalších. Velká část pacientů má dobrou prognózu a je bez rozvoje vážných patologií (5–7).

V rámci režimových opatření je nutno odstranit extrémní fyzickou aktivitu a výkonnostní sporty. Také je doporučováno dodržování zásad zdravého životního stylu, abstinence kouření a alkoholových či drogových excesů, které by mohly ovlivnit rovnováhu elektrolytů a potencionálně vyvolat maligní arytmiu. U asymptomatických pacientů nemusí být medikamentózní terapie vůbec nutná (5).

U symptomatických pacientů, u nichž je pozorován významný dopad na kvalitu jejich života, představují dosavadní terapeutické možnosti betablokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil), případně antiarytmika (di-

sopyramid) či diuretika nebo ACE inhibitory. V nedávné době však v klinických studiích prokázal inhibitor srdečního myozinu mavakamten signifikantní zmírnění symptomů, jež u pacientů vedlo až k možnosti odložení invazivní léčby (6, 7).

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Látka moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, tím snižuje (nebo u HCM normalizuje) pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci a také posouvá veškerý myozin do energeticky úsporného, superrelaxovaného stavu, který je však možné ihned aktivovat. Nadměrná tvorba příčných můstků a dysregulace superrelaxovaného stavu myozinu jsou mechanistickými znaky HCM, které mohou vést k hyperkontraktilitě, poruše relaxace, nadměrné spotřebě energie a napětí stěny myokardu. U pacientů s HCM inhibice srdečního myozinu pomocí mavakamtenu normalizuje kontraktilitu, snižuje dynamickou obstrukci LVOT a zlepšuje plnicí tlaky srdce (8).

Mavakamten řadíme do farmakoterapeutické skupiny Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB24. Schválený léčivý přípravek je k dispozici ve formě tvrdých tobolek, slouží k perorálnímu podání obsahující mavakamten v dávkách 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg.

Mavakamten je oficiálně schválen a indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (*New York Heart Association*, NYHA, třída II–III) u dospělých pacientů.

Tento článek se pokusí detailně shrnout dosavadní poznatky o použití mavakamtenu ve schválené indikaci.

## Mechanismus působení

Zásadní pozici v patofyziologii HCM hraje hyperkontraktilita a porucha relaxace myokardu, jejichž příčinou je nadbytečná tvorba systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci vyplývající z poruchy aktivace a inaktivace myozinu. Za fyziologických stavů zůstává v neaktivním stavu 40–50 % myozinových hlavic, zatímco u HCM je to pouze 15–20 % (9).

Jak již bylo zmíněno v úvodu, mavakamten (dříve znám jako MYK-461) je malá molekula,

kteř selektivně a reverzibilně inhibuje beta-kardiální myozin-ATPázu, čímž moduluje počet kontraktibilních myozinových hlavic, a tím snižuje pravděpodobnost systolického a diastolického křížového můstku. Jedná se *de facto* o prvního zástupce léčiv zvaných inhibitory myozin-ATPázy. Působením mavakamtenu se myozin dostává do energeticky úsporného, super-relaxovaného stavu, který je zároveň možné okamžitě aktivovat a projevuje se snížením obstrukce LVOT. Na počátku terapie dochází k reverzibilnímu poklesu ejekční frakce levé komory závislému na dávce. Doporučuje se zvýšená opatrnost při zahájení léčby z důvodu rizika srdečního selhání a lék není doporučen u pacientů s EF LK < 55 %. V průběhu terapie je doporučeno na 4 týdny léčivo vysadit, pokud EF LK poklesne pod 50 (10).

## Preklinické studie mavakamtenu

V *in vivo* studii zabránilo podávání mavakamtenu 1) rozvoji hypertrofie u myší s HCM, u kterých se ještě nevyvinulo ztlustění myokardu, a 2) zvrátilo hypertrofii u myší s HCM s prokázanými hypertrofickými srdečními změnami v důsledku snížení exprese profibrotických a prohypertrofických genů. Histopatologické studie potvrdily, že mavakamten zabránil rozvoji myokardiální fibrózy a poruchy kardiomyocytů. Některé z těchto změn však zůstaly ireverzibilní, jak potvrdila histopatologie potvrzující přetrvávající fibrózu myokardu a poruchu kardiomyocytů (11).

Histopatologie neléčených srdcí myší s HCM ukázala nerovnoměrnou fibrózu v celém myokardu podobně jako lze vidět v srdeční tkáni pacientů s HCM. Na druhou stranu myší s HCM léčené mavakamtenem měly fibrózu minimální (11). Mavakamten vedl k na dávce závislému snížení maximálního napětí a frakčnímu zkrácení v izolovaném modelu srdečního svalového vlákna (12) a vedl k regresi tloušťky stěny levé komory u myší s HCM (11).

Celkově tyto *in vivo* studie naznačují, že mavakamten má potenciál vyvolat regresi hypertrofie a může zabránit rozvoji srdeční hypertrofie a fibrózy a naznačují, že mavakamten může vykazovat podobný účinek u lidí (13).

Další preklinické nálezy získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po

opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Toxikologické nálezy souvisely s nepříznivým snížením srdeční funkce, které odpovídá nadměrné primární farmakologii u zdravých zvířat. Tyto účinky se projevíly při klinicky relevantních expo-  
 zicích (8).

## Reprodukční toxicita a fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity nebyly při žádné testované dávce prokázány účinky mavakamtenu na páření a fertilitu samců a samic potkanů, ani na životaschopnost a fertilitu potomků matek. Plazmatické expozice (AUC) mavakamtenu při nejvyšších testovaných dávkách však byly nižší než u lidí při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD – *maximum recommended human dose*) (8).

## Embryofetální a postnatální vývoj

Mavakamten nepříznivě ovlivňoval embryofetální vývoj u potkanů a králíků. Při perorálním podávání mavakamtenu březím potkanům v období organogeneze bylo při klinicky relevantních expozicích pozorováno snížení průměrné tělesné hmotnosti plodu, zvýšení postimplantačních ztrát a fetálních malformací (viscerálních a kosterních). Viscerální malformace zahrnovaly malformace srdce u plodů, včetně jednoho *situs inversus totalis*, zatímco malformace skeletu se projevily především zvýšeným výskytem srostlých segmentů sterna (sternebrae). Při perorálním podávání mavakamtenu březím králíkům v období organogeneze byly zaznamenány viscerální a kosterní abnormality, které spočívaly v malformacích velkých cév (dilatace kmene plicnice a/nebo aortálního oblouku), rozštěpu patra a vyšší incidenci sternebrae. Hladiny mateřské AUC při dávce bez účinku na vývoj embrya a plodu byly u obou druhů nižší než u lidí při MRHD. Ve studii prenatalního a postnatálního vývoje nemělo podávání mavakamtenu březím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace/po vrhu nežádoucí účinky na matky ani potomky, kteří byli denně vystaveni působení mavakamtenu od doby před narozením (*in utero*) přes období laktace. Expozice matek byla nižší než MRHD. Nejsou k dispozici údaje o vylučování mavakamtenu do mateřského mléka u zvířat (8).

## Farmakokinetika (FK)

Mavakamten vykazuje rychlou absorpci následovanou adekvátní distribucí s dosažením maximální plazmatické koncentrace v průměru za 1 hodinu a dlouhou eliminační fází. Průměrný poločas eliminace se odhaduje na osm dní. Mavakamten má perorální biologickou dostupnost kolem 85 % a nebyl zjištěn žádný efekt současného podávání s jídlem. Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je přibližně 97 %. Mavakamten je primárně metabolizován CYP2C19 a v menší míře CYP3A4. Více než 80 % léčiva se vylučuje ledvinami a zbytek gastrointestinálním traktem (14).

## Absorpce

Mavakamten se snadno vstřebává s mediánem  $t_{max}$  1 hodina (rozmezí: 0,5 až 3 hodiny) po perorálním podání s přibližně 85% odhadovanou perorální biologickou dostupností. Po podávání mavakamtenu 1x denně (2 mg až 48 mg) je zvýšení expozice mavakamtenu obecně úměrné dávce. Po jednorázové dávce 15 mg mavakamtenu je  $c_{max}$  o 47 % vyšší a  $AUC_{inf}$  o 241 % vyšší u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s normálními metabolizátory. Průměrný poločas je u pomalých metabolizátorů CYP2C19 delší než u normálních metabolizátorů (23 dní oproti 6 až 9 dnům). FK variabilita mezi jednotlivými subjekty je střední, s variačním koeficientem expozice přibližně 30–50 % u  $c_{max}$  a AUC (8).

## Vliv jídla

Vysoce kalorické jídlo s vysokým obsahem tuku vedlo ke zpoždění absorpce, což vedlo k mediánu  $t_{max}$  4 hodiny (rozmezí: 0,5 až 8 hodin) ve stavu nasycení v porovnání s 1 hodinou ve stavu nalačno. Podávání s jídlem vedlo k 12% poklesu  $AUC_{0-inf}$ , tento pokles však není považován za klinicky významný. Mavakamten lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Mavakamten je titrován na základě klinické odpovědi (8).

## Distribuce

Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je v klinických studiích 97–98 %. Poměr koncentrace v krvi a plazmě je 0,79. Zdánlivý distribuční objem ( $Vd/F$ ) byl v rozsahu 114–206 L. Specifické studie k posouzení

distribuce mavakamtenu nebyly u člověka provedeny, nicméně údaje odpovídají vysokému distribučnímu objemu. Na základě údajů od 10 mužských subjektů, kterým byla podávána dávka po dobu až 28 dnů, bylo množství mavakamtenu distribuované do spermatu považováno za nízké (8).

## Biotransformace/metabolismus

Mavakamten je rozsáhle metabolizován, především skrze CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %), což bylo zjištěno na základě *in vitro* fenotypizace. Očekává se, že metabolismus bude probíhat všemi dráhami, a to primárně prostřednictvím CYP2C19 u středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19. V lidské plazmě byly zjištěny tři metabolity. Expozice nejhojnějšího metabolitu MYK-1078 v plazmě byla menší než 4 % expozice mavakamtenu a expozice dalším dvěma metabolitům byla menší než 3 % expozice mavakamtenu, což naznačuje, že tyto metabolity měly minimální nebo žádný vliv na celkovou aktivitu mavakamtenu. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten metabolizován především cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 nejsou k dispozici žádné údaje o profilu metabolitů (8).

## Vliv mavakamtenu na jiné enzymy CYP

Na základě preklinických údajů není mavakamten při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 inhibitorem CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 nebo 3A4 v klinicky relevantních koncentracích (8).

## Vliv mavakamtenu na transportéry

Údaje *in vitro* naznačují, že mavakamten není v terapeutických koncentracích inhibitorem hlavních efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 nebo MATE2-K), ani hlavních uptake transportérů (polypeptidy transportující organické anionty [OATP], transportéry organických kationtů [OCT] nebo transportéry organických aniontů [OAT]) při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

**INZERCE**

### Eliminace

Mavakamten je z plazmy odstraňován především metabolismem prostřednictvím enzymů cytochromu P450. Terminální poločas je 6 až 9 dní u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorů CYP2C19. Odhaduje se, že poločas je 6 dní u ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19, 8 dní u rychlých metabolizátorů CYP2C19 a 10 dní u středně rychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

K akumulaci léčiva u normálních metabolizátorů CYP2C19 dochází s akumulacím podílem přibližně 2násobným u  $c_{max}$  a přibližně 7násobným u AUC. Akumulace závisí na typu metabolismu pro CYP2C19, přičemž největší akumulace byla pozorována u pomalých metabolizátorů CYP2C19. V ustáleném stavu je poměr maximální a minimální plazmatické koncentrace při dávkování jednou denně přibližně 1,5. Po jednorázové dávce 25 mg mavakamtenu značeného  $^{14}C$  u normálních metabolizátorů CYP2C19 bylo ve stolici zjištěno 7 % a v moči 85 % celkové radioaktivity. Nezměněná účinná látka ve stolici činila přibližně 1 % podané dávky a v moči přibližně 3 % podané dávky (8).

### Linearita/nelinearita

Expozice mavakamtenu se u dávky 2 mg až 48 mg zvyšovala přibližně úměrně a očekává se, že povede ke zvyšování expozice úměrně k dávce v celém terapeutickém rozsahu 2,5 mg až 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a 2,5 mg až 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 (8).

### Zvláštní populace

Při použití populačního FK modelování na základě věku, pohlaví, rasy nebo etnického původu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve FK mavakamtenu.

### Porucha funkce jater

FK studie s jednou dávkou byla provedena u pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater a u kontrolní skupiny s normální funkcí jater. Expozice mavakamtenu (AUC) se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila 3,2krát a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 1,8krát v porovnání s pacienty s normální

funkcí jater. Funkce jater neměla žádný vliv na  $c_{max}$ , což odpovídá tomu, že se nezměnila rychlost absorpce ani distribuční objem. Množství mavakamtenu vyloučeného močí ve všech 3 studovaných skupinách bylo 3 %. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

### Porucha funkce ledvin

Přibližně 3 % dávky mavakamtenu se vylučují močí jako mateřská látka. Populační FK analýza, která zahrnovala eGFR do 29,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, neprokázala žádnou korelaci mezi funkcí ledvin a expozicí. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

### Klinické zkušenosti

Tato sekce prezentuje pouze klíčové klinické studie hodnotící bezpečnost a účinnost mavakamtenu u pacientů se zmíněnou indikací.

### PIONEER-HCM

Prvotní data o bezpečnosti a účinnosti mavakamtenu byly získány ze studie PIONEER-HCM, nezaslepené, nerandomizované studie fáze II u 21 pacientů (z celkových 25) se symptomatickou HCM a obstrukcí LVOT. Primárním cílem bylo snížení gradientu LVOT po námaze a pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů. V rameni A vysadili účastníci ostatní terapii alespoň 14 dní před nasazením mavakamtenu, v rameni B nadále užívali svou obvyklou léčbu (stabilní dávka betablokátorů).

Počáteční denní dávka mavakamtenu byla v rameni A 10 či 15 mg (podle hmotnosti). V rameni B byla léčba zahájena 2 mg denně, s možnou titrací ve 4. týdnu. Po 12 týdnech léčby se v rameni A gradient LVOT snížil po maximální zátěži o 90 mmHg ( $p = 0,008$  oproti výchozí hodnotě), zatímco v rameni B došlo ke snížení o 25 mmHg ( $p = 0,02$  oproti výchozí hodnotě). Bylo také dosaženo zvýšení parciálního tlaku kyslíku v žilní venózní krvi ( $pVO_2$ ), snížení klidového LVOT i hodnoty po Valsalvově manévru a zlepšení skóre NYHA. 20 pacientů setrvalo na léčbě po dobu 12 týdnů, 1 účastník z ramene A vysadil léčbu z důvodu recidivy fibrilace síní vyžadující hospitalizaci. Fibrilace síní se projevila celkem

u 5 nemocných a přechodné snížení EF LK bylo zaznamenáno u 3.

Užívání mavakamtenu bylo spojeno se zlepšením funkčního stavu pacientů, jak bylo prokázáno průměrným snížením o 0,9 (kohorta A) a 1,0 (kohorta B) skóre NYHA. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) také prokázal zlepšení, z průměrného skóre 65,0 na 14,4 v kohortě A a z 61,0 na 16,0 v kohortě B. Studie PIONEER-HCM prokázala slibné zlepšení gradientu LVOT a klinických příznaků u pacientů s HCM a položila základy pro následné klinické studie fáze III (14).

### PIONEER-OLE

Studie PIONEER-OLE (rozšířená studie u dospělých se symptomatickou obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií dříve zařazenou do *PIONEER-HCM*) byla navržena tak, aby zhodnotila dlouhodobou bezpečnost a klinické příznaky u pacientů, kteří dokončili předchozí studii. Po *wash-outu* medikace byl pacientům nasazen mavakamten v dávce 5 mg/den a po 6 týdnech mohly být dávky zvýšeny na 10 nebo 15 mg. Hodnoceny byly LVEF, gradient LVOT, třída NYHA, N-terminální prohormon natriuretického peptidu B (NT-pro BNP), koncentrace aktivního léčiva a nežádoucí účinky.

Ve 48. týdnů bylo užívání mavakamtenu spojeno se zlepšením gradientu LVOT o 14,0 mmHg a 22,4 mmHg. Zlepšení diastolické funkce bylo objektivně zachyceno snížením indexu objemu levé síně o 9,8 ml/m<sup>2</sup> a snížením laterálního E/e' o 3,4 bodu. Došlo také ke statisticky významnému snížení tloušťky mezikomorového septa o 1,5 mm, což představilo první důkaz regrese hypertrofie u lidí u pacientů s HCM léčených mavakamtenem. Ejekční frakce zůstala normální, s průměrnými hodnotami 67,6 % a bez snížení na < 50 % v průběhu studie. Bylo také pozorováno průměrné snížení hladin NT-pro BNP o 472 pg/ml. Bylo také publikováno zlepšení KCCQ.

Pokud jde o toxicitu, mavakamten byl obecně dobře tolerován, přičemž všechny nežádoucí účinky byly popsány jako mírné až středně závažné a samy odezněly. U pacientů užívajících mavakamten nebyly zaznamenány žádné závažné nebo srdeční příhody. Přestože výsledky této rozšířené studie byly

slibné, hlavními limitacemi byla malá velikost vzorku ( $n = 12$  na konci studie) a nerandomizovaný design (15).

### EXPLORER-HCM

Pivovní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze III zkoumala účinek mavakamtenu u 251 symptomatických pacientů s HCM s obstrukcí LVOT ve 13 zemích světa. Účastníci byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě mavakamtenem v dávce 2,5–15 mg denně ( $n = 123$ ) nebo placebem ( $n = 128$ ), a to po dobu 30 týdnů.

Terapie mavakamtenem vedla ke zmírnění obstrukce LVOT, zvýšení zátěžové kapacity a zlepšení funkční klasifikace dle NYHA o  $> 1$  třídu. V rameni s mavakamtenem bylo pozorováno zvýšení  $pVO_2$  o  $\geq 1,5$  ml/kg/min a zlepšení NYHA o  $\geq 1$  třídu nebo zvýšení  $pVO_2$  o  $> 3,0$  ml/kg/min bez zhoršení NYHA u 37 % pacientů oproti 17 % v placebovém rameni ( $p = 0,0005$ ) po 30 týdnech léčby. KCCQ vykázalo vyšší skóre u pacientů užívajících mavakamten. Dotazník u hypertrofické kardiomyopatie (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms Questionnaire Shortness-of-Breath*) po 30 týdnech léčby ukázal také snížené skóre u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, což ukazuje, že mavakamten zmírní frekvenci a závažnost dušnosti. Kromě toho bylo u pacientů léčených mavakamtenem pozorováno hluboké snížení NT-pro BNP, a to až o 80 %.

Z hlediska bezpečnosti a tolerance se u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, vyskytly podobné nežádoucí účinky jako u pacientů ve skupině s placebem. Vyšší frekvence byla reportována u závratí a synkop, které však pravděpodobně neměly arytmiický charakter. Jeden účastník v rameni s placebem zemřel na náhlou smrt během studie. Celkově se u 7 pacientů v rameni s mavakamtenem a u 2 pacientů v rameni s placebem rozvinulo snížení LVEF pod 50 %. U všech 7 pacientů se LVEF stabilizovala po ukončení podávání mavakamtenu. Šest pacientů, tři z každé skupiny, podstoupilo dočasné přerušování léčby, protože splnili předem definovaná kritéria pro změny QT intervalu. Nedošlo k žádnému dočasnému přerušování kvůli plazmatickým koncentracím mavakamtenu  $> 1\,000$  ng/ml (9).

### VALOR-HCM

Další zajímavé výsledky přinesla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III VALOR-HCM, která po dobu 16 týdnů srovnávala působení mavakamtenu (v dávce 2,5–15 mg denně u 56 pacientů) s placebem ( $n = 56$ ), dohromady tedy u 112 pacientů doporučených k redukční ablacii septa (SRT). Na konci studie byla v rameni s mavakamtenem SRT stále vhodná pro 18 % pacientů, zatímco v placebovém rameni to bylo 77 % ( $p < 0,0001$ ). U pacientů také bylo pozorováno snížení pozátěžového gradientu LVOT o 37 mmHg a zlepšení NYHA o  $\geq 1$  třídu u 41 % pacientů. U 2 pacientů léčených mavakamtenem bylo hlášeno snížení EF LK na  $< 50$  %, z něhož se po vysazení léčiva na dobu 4 týdnů zotavili. Pacienti na mavakamtenu měli obecně vyšší skóre KCCQ-23, v průměru 80 versus 67 u placeba. Co se týče nežádoucích účinků, ve skupině s mavakamtenem nebyla zjištěna žádná ventrikulární tachykardie ve srovnání s 9,1 % ve skupině s placebem. Mírné nežádoucí účinky byly vyšší u pacientů užívajících mavakamten proti placebu. U žádného pacienta nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky kromě 2 pacientů zmíněných výše (16).

### Údaje o dlouhodobější účinnosti a bezpečnosti: MAVA-LTE

MAVA-LTE je aktuálně probíhající, dávkově zaslepená rozšířená studie (dlouhodobá bezpečnostní rozšířená studie mavakamtenu u dospělých), která je provedena u pacientů, kteří dokončili buď MAVERICK-HCM, *proof-of-concept* studii u neobstrukční HCM (studie fáze 2 mavakamtenu u dospělých se symptomatickou neobstrukční hypertrofickou kardiomyopatií), nebo zmíněnou EXPLORER-HCM. Tato studie byla navržena tak, aby vyhodnotila dlouhodobá data u pacientů s HCM užívajících mavakamten, včetně frekvence a závažnosti nežádoucích a závažných nežádoucích příhod během 5 let, a prokázal dlouhodobý benefit mavakamtenu u HCM. Je na místě opět zdůraznit, že hlavní zkoušející a další personál jsou zaslepeni vůči dávkování mavakamtenu, nicméně jsou si vědomi aktivní léčby. Aktuálně byly zveřejněny pouze průběžné výsledky z MAVA-LTE a pravděpo-

dobně určí klinické použití mavakamtenu v budoucí praxi (17).

### Zařazení do současné palety léčiv

Mavakamten je v současné době registrovaný ve formě perorálních tobolek o různé síle (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) a schválený k léčbě symptomatické obstrukční HCM u dospělých pacientů s NYHA třídy II–III. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tableta s náležitou silou dávky. Je zde nutno podotknout, že většina účastníků výše zmíněných studií užívala zároveň s mavakamtenem obvyklou terapii HCM.

Hlavní princip při dosavadní léčbě HCM byl tradičně zaměřen na zmírnění symptomů. K dispozici jsou pokyny pro postupný přístup k možnostem farmakologické a invazivní léčby. Současné farmakologické doporučení preferují jako počáteční léčbu negativní chronotropní léky (nevasodilatační betablokátory a nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu).

Pro počáteční léčbu pacientů s obstrukční HCM jsou betablokátory a blokátory kalciových kanálů účinné a bezpečnější než jiné léčebné intervence. Tento přístup však vychází z výsledků retrospektivních studií. Neexistují dosud žádné studie, které by přímo porovnávaly betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů s jinými terapiemi nebo mezi sebou navzájem (18). Malé studie zaznamenaly příznivé účinky betablokátorů. Většina důkazů podporujících užívání betablokátorů u pacientů s HCM je odvozena od jeho příznivého účinku na zmírnění velikosti gradientu LVOT při cvičení, což bylo prokázáno v malé studii (19). Použití nedihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů k léčbě obstrukční HCM je založeno na zkušenostech, pravděpodobném mechanismu účinku a malých studiích provedených před více než 30 lety (20, 21). U pacientů s obstrukční HCM mohou nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů snižovat obstrukci a spotřebu kyslíku myokardem prostřednictvím snížení srdeční frekvence a inotropie a prostřednictvím zlepšení srdeční mikrovaskulární funkce. Zkušenosti s jinými blokátory kalciových kanálů u obstrukční HCM jsou však omezené.

V současné době již existují doporučené postupy pro optimální použití mavakamtenu v klinické praxi, i když se zatím zdá, že betablokátory a blokátory kalciových kanálů budou i nadále stát jako první volba léčby u většiny pacientů s HCM, přinejmenším dokud nebudou k dispozici dlouhodobější údaje. Dlouhodobé studie bezpečnosti však mohou v budoucnu snížit požadavky na klinické monitorování pacientů při medikaci a mohou tak umožnit implementaci v širším měřítku. Dlouhodobé studie budou navíc informovat o otázkách, zda mavakamten mění dlouhodobé klinické výsledky a ovlivňuje rozvoj hypertrofických a fibrotických změn v postiženém myokardu. Pokud studie potvrdí tyto hypotézy, mohl by se mavakamten v blízké budoucnosti stát preferovanou léčebnou možností první volby pro symptomatickou HCM (22). Oficiální doporučení z roku 2023 staví mavakamten do úrovně IIa v kombinaci s betablokátozem nebo inhibitorem kalciového kanálu (23).

#### Limitace použití mavakamtenu

Přestože se mavakamten dosud ukazuje jako vysoce účinný lék pro symptomatickou HCM, existují určité potíže s jeho použitím v klinické praxi. Velikým omezením jeho použití v praxi je, že by neměl být používán u pacientů s LVEF < 55 %, což mnoho pacientů s déle trvající kardiomyopatií vyřazuje. Navíc je jeho použití kontraindikováno u těhotných patientek a pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že interagují s CYP2C19 a CYP3A4 isoformami. Dále pravidelná echokardiografická vyšetření

Tab. 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
	Synkopa	Časté
Srdeční poruchy	Systolická dysfunkce <sup>a</sup>	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Velmi časté

<sup>a</sup>Definováno jako LVEF < 50 % s příznaky nebo bez nich

pro hodnocení ejekční frakce jsou zde v rámci optimálního monitoringu zásadní, což však zvyšuje celkové náklady systému zdravotní péče a v některých případech i pacienta.

#### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu jsou závratě (17 %), dušnost (12 %), systolická dysfunkce (5 %) a synkopa (5 %).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených mavakamtenem ve dvou studiích fáze 3 jsou uvedeny v tabulce 1. Celkem 179 pacientů dostávalo denní dávku 2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg mavakamtenu. Medián délky léčby pacientů, kteří dostávali mavakamten, byl 30,1 týdnů (rozmezí: 1,6 až 40,3 týdne).

#### Systolická dysfunkce

V klinických studiích fáze 3 došlo u 5 % (9/179) pacientů ve skupině s mavakamtenem během léčby k reverzibilnímu snížení LVEF na < 50 % (medián 45 %: rozmezí 35–49 %). U 56 % (5/9) těchto pacientů bylo snížení pozorováno bez dalších klinických projevů. U všech pacientů léčených mavakamtenem došlo po přerušení podávání mavakamtenu k úpravě LVEF a všichni léčbu ve studii dokončili.

#### Dušnost

V klinických studiích fáze 3 byla dušnost hlášena u 12,3 % pacientů léčených mavakamtenem v porovnání s 8,7 % pacientů užívajících placebo. Ve studii EXPLORER-HCM byla většina (67 %) příhod dušnosti hlášena po přerušení léčby mavakamtenem, s mediánem doby do nástupu 2 týdny (rozmezí 0,1–4,9) po poslední dávce.

#### Závěrem

Do dnešní doby je léčba HCM omezena pouze na několik farmakologických látek, které nebyly studovány s optimální vědeckou náročností na důkazy. S dostupností mavakamtenu, nového inhibitoru myozinu zaměřeného na základní příčinu mnoha symptomů souvisejících s HCM, se léčba této choroby stává účinnější. V klinické praxi je zároveň potřeba mít na paměti současné limitace léčby – a to především pečlivý monitoring pacienta a s ním spojenou titraci dávky mavakamtenu, dále pak hodnocení možných lékových interakcí. Dosavadní data nicméně naznačují, že mavakamten může změnit trajektorii léčby onemocnění a stát se v budoucnosti lékem první volby pro pacienty s HCM.

#### LITERATURA

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. JACC Heart Fail. 2018;6(5):364-375.
- Staněk V. Kardiologie v praxi. Asclepius. Praha. 2014;376.
- Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca<sup>2+</sup> flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(3):H715-722.
- Kuusisto J, Sipola P, Jääskeläinen P, et al. Current perspectives in hypertrophic cardiomyopathy with the focus on patients in the Finnish population: a review. Ann Med. 2016;48(7):496-508.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2017;389(10075):1253-1267.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017;121(7):749-770.
- Mediately [on-line]. [cited 2024 Jan 24]. CAMZYOS SMG

- Tvrda tobolka. Available from: <https://mediately.co/cz>.
- Olivotto 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. The Lancet. 2020;396(10253):759-769.
- Quintana E, Bajona P, Myers PO. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2021;397(10272):369.
- Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. Science. 2016;351(6273):617-621.
- Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, et al. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(2):97-104.
- Reyes KRL, Bilgili G, Rader F. Mavacamten: A First-in-class Oral Modulator of Cardiac Myosin for the Treatment of Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Heart Int. 2022;16(2):91-98.
- Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten Tre-

- atment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. Ann Intern Med. 2019;170(11):741-748.
- Siontis KC, Abreau S, Attia ZI, et al. Patient-Level Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Longitudinal Treatment and Clinical Biomarker Correlations. JACC Adv. 2023;2(8):100582.
- Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. Am Heart J. 2021;239:80-89.
- Bristol-Myers Squibb. A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) [on-line]. clinicaltrials.gov; 2023 Feb [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT03723655. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723655>.
- Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1993;21(7):1672-1679.

19. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, et al.  $\beta$  Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012 Sep;110(5):715-719.

20. Anderson DM, Raff GL, Ports TA, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Effects of acute and chronic verapamil treatment on left ventricular systolic and diastolic function. *Br Heart J.* 1984;51(5):523-529.

21. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-in-

duced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation.* 1985;72(4):853-864.

22. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, et al. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(7):e007673.

23. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626.

**Zkrácenou informací o přípravku naleznete zde:**

[https://www.bms.com/assets/bms/cz/en/documents/CAMZYOS\\_ZIP.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/cz/en/documents/CAMZYOS_ZIP.pdf)

3500-CZ-2400021