

## הנדון: נייר עמדה להתחלת טיפול ומעקב של התכשיר Mavacamten - Camzyos לטיפול בקרדיומויפתיה היפרטרופית חסימתית (HOCM)

### התוויה סל הבריאות 2025

טיפול בקרדיומויפתיה חסימתית היפרטרופית (HOCM) symptomatic obstructive hypertrophic (HOCM) cardiomyopathy בנוכחות מפל לחצים דינמי במוצא חדר שמאל  $LVOT \leq 50$  מ"מ כ"כ במנוחה או בזמן וולסלבה או מאמץ, ותפקוד סיסטולי תקין ( $LVEF \geq 55\%$ ), שהינם סימפטומטיים NYHA II-III למרות טיפול תרופתי מקסימלי נסבל בחסמי בטא או חסמי סידן או שיש להם הורית נגד לטיפול זה.

### רקע קליני

קרדיומויפתיה היפרטרופית מאופיינת בבקרה לא תקינה ועודף גשרים צולבים של אקטין-מיוזין בשריר הלב. חולים תסמיניים עם קרדיומויפתיה היפרטרופית חסימתית (HOCM) מטופלים כיום בחוסמי בטא, חוסמי סידן ודיזופירמיד, תכשירים שאינם ספציפיים למחלה והטיפול בהם מבוסס על מחקרים קטנים רטרוספקטיביים ולא מחקרי RCT (Randomized Control Trials). בעוד שחלק מהחולים מגיבים לטיפול זה, בחלק בלתי מבוטל מהחולים הטיפול אינו יעיל דיו או שאינו נסבל. חולים הנותרים עם תסמינים משמעותיים, סובלים מירידה משמעותית באיכות החיים והתפקוד היומי ואי לכך הם מופנים להתערבויות פולשניות הכרוכות בסיכונים, תחלואה ותמותה.

התכשיר MAVACAMTEN הינו הטיפול התרופתי הראשון שמתקן את התהליך הפתופיזיולוגי של המחלה ומייצג מהפכה בטיפול בחולי HOCM. מדובר בתרופה הראשונה בקרב חולי HOCM אשר נבדקה במחקרי RCT פאזה שלוש (1-2) ומחקרי המשך לטווח ארוך יותר (3-5) שהוכיחו יעילות בטיפול בחסימה במוצא חדר שמאל, ושיפור משמעותי ביכולת התפקודית של המטופלים וירידה בכ-90% מהמקרים בצורך בהתערבויות פולשניות. מחקרים נוספים הראו שיפור אנטומי עם ירידה במסת חדר שמאל, עובי חדר שמאל ונפח עלייה במעקב של אקו לב ותהודה מגנטית (6-7), שיפור התפקוד הדיאסטולי, והקטנת הפרשת טרופונין ורמות ה-NTproBNP. כמו כן, נמצא שיפור ניכר באיכות החיים ובמצב הבריאותי הכללי של המטופלים (6-8) (Health status). התכשיר אושר לשימוש על ידי ה-FDA בארצות הברית (2022), על ידי ה-EMA בארצות האיגוד האירופאי (2023), ובארצות נוספות כגון אנגליה, קנדה, אוסטרליה, ברזיל וסינגפור.

### פרמקוקינטיקה

Mavacamten עובר מטבוליזם בעיקר ע"י אנזימי cytochrome P450 (CYP) 2C19 (74%), 3A4 (18%), ו-2C9 (8%). רמות המטבוליטים נמוכות (3-4% מאלו של mavacamten). התלות המשמעותית ב-2C19 מביאה לכך שהפרמקוקינטיקה של התרופה מושפעת מאד מפולימורפיזם ב-2C19 ומתגובות עם מעכבים ומאקטבים (inducers) של האנזים (9).

### פרמקוגנטיקה

במטופלים שהם poor metabolizers ב-2C19, mavacamten עובר מטבוליזם בעיקר ע"י CYP3A4/5. למרות המסלול החלופי, ה-AUC של mavacamten גבוה פי 3.4 ב-poor metabolizers והוא נמוך פי 1.6 ב-ultrarapid metabolizers בהשוואה ל-"normal metabolizer". זמן מחצית החיים של התרופה הוא 23 ימים, 6 ימים, ו-10-6 ימים, בהתאמה (9).

מחקר באוכלוסיות קטנות יחסית (עשרות נבדקים בקבוצה) הראו ששכיחות אחד האללים המביאים לירידה בפעילות האנזים (CYP2C19\*2) באוכלוסיות שונות בישראל (יהודים תימנים, יהודים אתיופים, יהודים ספרדים, וערבים) נעה בין 12.0-19.6% (10). מחקר שבדק את הפולימורפיזם של CYP2C19 ב-250 יהודים אשכנזים מצא ש-3.6% מהם היו ultrarapid metabolizers (\*17/\*17), 25.2% היו rapid metabolizers (\*1/\*17), 3.6% extensive poor metabolizers, 18% היו intermediate metabolizers. 40% מהנבדקים היו extensive metabolizers (בעלי מטבוליזם "נורמלי"). הסטטוס של 8% האחרים לא סווג (11). ממצאים אלו דומים לאלו של המחקרים הקודמים וקרובים להתפלגות באוכלוסיות קווקזאידיות. בהינתן השכיחות הגבוהה יחסית של אנשים שצפויים לבצע מטבוליזם מהיר יותר או איטי יותר מהצפוי, יש חשיבות להתייחסות לפרמקוגנטיקה של המטופלים.

### תופעות לוואי

אחת מתופעות הלוואי החשובות של התרופה הינה ירידה במקטע פליטה של חדר שמאל (LVEF) ששכיחותה עומדת על כ-5% במחקרים RCT. חשוב לציין כי התרופה נמצאה בעלת פרופיל סיכון נמוך כאשר שומרים על כללי הבטיחות והמעקב הנדרשים (1-5).

נכון להיום ישנם שני מחקרי REAL WORLD DATA (8, 12) אשר תומכים בממצאי מחקרי ה-RCT ומראים יעילות ובטיחות גבוהים. באף מטופל לא חלה ירידה ב-LVEF ל-30% או פחות, ואף אחד לא אושפז בגין אי ספיקת לב. ב-3 מטופלים (2%) היה צורך בהפסקה זמנית של הטיפול בשל ירידה ב-LVEF לפחות מ-50%, כשלאחר מכן חודש הטיפול במינון מופחת. בקרב שני מטופלים היה צורך בהפסקה זמנית של הטיפול עקב ירידה זמנית ב-LVEF ל-44% ו-48% LVEF צפוי להיות שכיח יותר ב-poor metabolizers.

### המלצות להתחלת הטיפול - Camzyos - Mavacamten

לאור תופעות הלוואי האפשריות והצורך במעקב צמוד למניעתם, אנו ממליצים כי התרופה תינתן במסגרת מרפאות ייעודיות של קרדיומיופתיות או אי ספיקת לב עם ניסיון בטיפול ב-HOCM. לאור חשיבות הדיוק במדדי LVEF והשינוי בין בדיקה לבדיקה, אנו ממליצים כי בדיקות האקו יבוצעו באותו מכון אקו באופן רציף לפי בקשת הרופא המטפל.

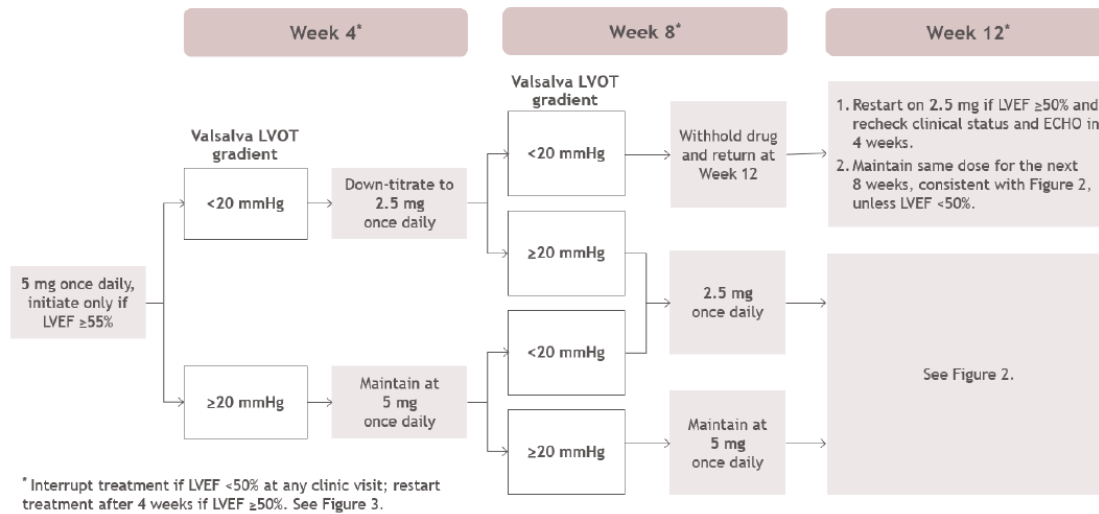
מינון: קפסולה של 2.5, 5, 10, 15 מ"ג פעם ביום

המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5 מ"ג פעם ביום למעט במטופלים שהם poor metabolizers ב-CYP2C19 אז מתחילים ממינון נמוך יותר. בהעדר מידע על סטטוס CYP2C19 (כפי שקורה בדרך כלל בארץ) המינון ההתחלתי יהיה 5 מ"ג פעם ביום אך ניתן לשקול להתחיל 2.5 מ"ג במקרים מסוימים.

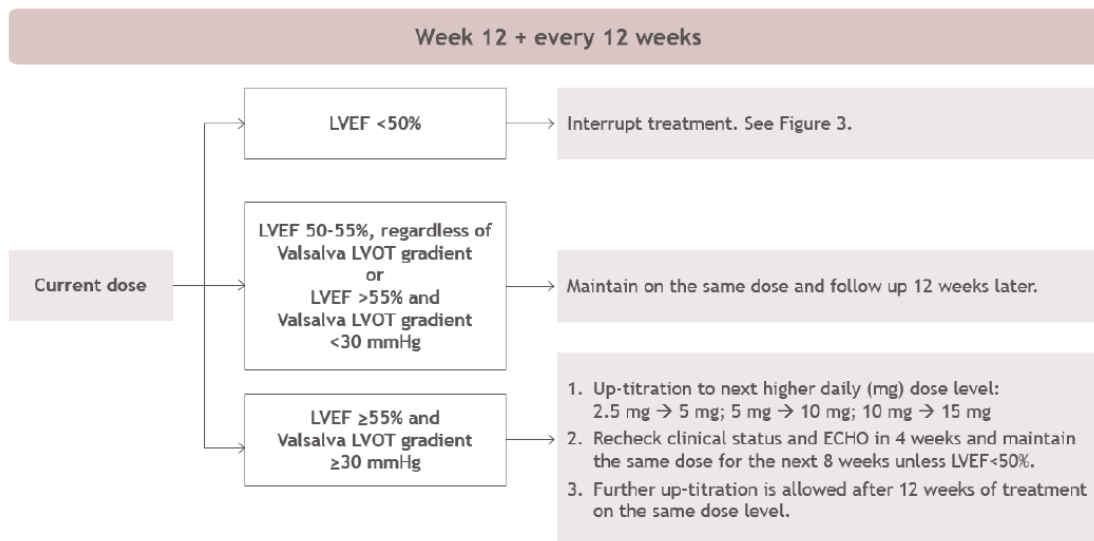
יש להעריך את התגובה לטיפול באמצעות בדיקת אקו לב כולל בדיקת מפל הלחץ LVOT בוולסלבה ו-LVEF-בשבוע, 4, 8, 12 ולאחר מכן כל 12 שבועות. יש לוודא כי  $LVEF \geq 50\%$ .

התאמת הטיפול התרופתי תעשה בהתאם למפלי LVOT ולערכי LVEF (FIGURE 1+2 עלון לרופא). [ראה טבלה 1](#) לגבי מינון התחלתי ומנה מקסימלית בהקשר לפרופיל הפרמקוגנטי של המטופל או העדר מידע על פרופיל זה.

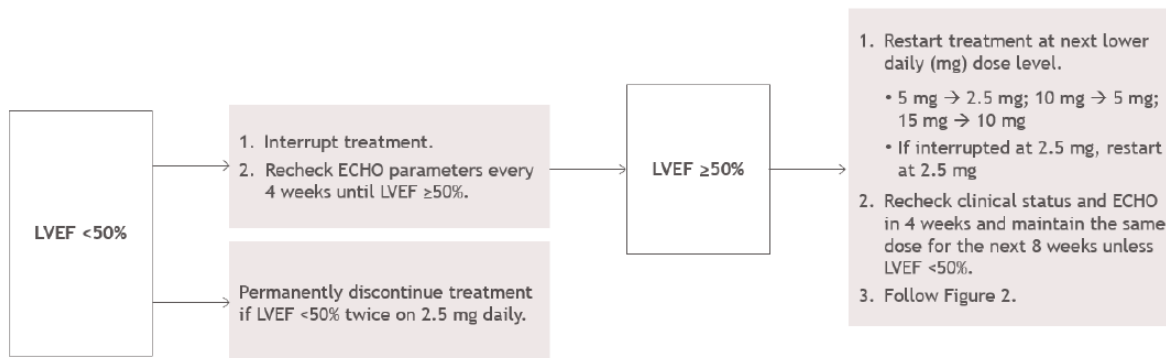
**Figure 1: Initiation Phase**



**Figure 2: Maintenance Phase**



**בכל מקרה של ירידת LVEF > 50% יש להפסיק זמנית את הטיפול במיידית.**



### אינטראקציות בין תרופתיות

אינטראקציות בין תרופתיות עלולות להתרחש בקטגוריות הבאות:

1. עיכוב מטבוליזם של Mavacamten - Camzyos : Mavacamten יכולה להיות מושפעת מעיכוב ומאינדוקציה של CYP2C19 ו/או CYP3A4. ההמלצות עבור שילובים כאלו מפורטות בטבלה 1.
2. עליה בריכוזי Mavacamten - Camzyos וסיכון לריכוזי יתר ואי ספיקת לב עולים. מידת השינוי בריכוזי Mavacamten - Camzyos תלוי בפרופיל הגנטי של המטופל. להלן המלצות הנוגעות לפי מידע על פרופיל גנטי או בהיעדר מידע מתאים. (טבלה 1)
3. השפעת Mavacamten - Camzyos על ריכוזי תרופות אחרות: הטיפול ב-Mavacamten - Camzyos עלול להפחית מיעילות תרופות רבות. Mavacamten יכול להפחית בכ-50% את ה-AUC של סובסטרטים של CYP2C9 ו-CYP2C19 (FDA) והוא אינדוסור חלש של CYP3A4 (13) ו-CYP2C8 (FDA). ההמלצות עבור שילובים עם תרופות שעלולות להיות מושפעות מכך מפורטות בטבלה 2.
4. השפעה אדטיבית עם תרופות אינטרופיות שליליות. אינטראקציות על רקע פרמקודינמי: יש להמנע מטיפול ב-MAVACAMTEN במטופלים הנוטלים 2 מהתרופות הבאות: disopyramide, ranolazine, beta blocker, diltiazem, verapamil.

בכול התחלת טיפול או עלייה במינון תרופה עם אפקט אינטרופי שלילי יש לנטר LVEF. מומלץ להתייעץ עם פרמקולוג או רוקח קליני בכל שאלה של טיפול תרופתי מקביל.

בברכה ובכבוד רב,

פרופ' סורל גולנד, מרכז רפואי קפלן

פרופ' מיכל לאופר פרל, מרכז רפואי סוראסקי ת"א

פרופ' אבישי גרופר, מרכז רפואי שמיר

ד"ר שפיק חורי, מרכז רפואי סוראסקי ת"א

פרופ' רביע עאסלה, מרכז רפואי הדסה

פרופ' אנדרי קרן, מרכז רפואי הדסה

פרופ' שרה אייל, האוניברסיטה העברית בירושלים

ד"ר ברוריה רקח, האוניברסיטה העברית בירושלים

ד"ר שירי גיא אלפנדרי, האוניברסיטה העברית בירושלים

## References:

1. Olivetto I et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396:759–769.
2. Desai MY, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95- 108.3
3. Desai MY, et al Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients with Obstructive HCM Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32-Weeks. *Circulation* 2023; 147:850–863.
4. Rader et al. Updated cumulative results of treatment with mavacamten from the EXPLORER-LTE cohort of the MAVA-LTE study in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Oral presentation at the ACC 71th Annual Scientific Session: April 2-4, 2022; Session 406-16
5. Masri A, et al. Long-term safety and efficacy of mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: updated results from the PIONEER-OLE study. ACC 71th Annual Scientific Session: April 2-4, 2023; Poster presentation number: 1066-07.
6. Saberi S et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation*. 2021; 143:606–608
7. Hedge SM et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2021; 25:2518-2532
8. Milind Y Desai, Adel Hajj-Ali, Katy Rutkowski et al. Real - World Experience with Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy from a Tertiary Care Center. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024 Feb 13:S0033-0620(24)00022-7.
9. Lebreton L, Boyer JC, Lafay-Chebassier C, et al. French-Speaking Network of Pharmacogenetics (RNPGx) Recommendations for Clinical Use of Mavacamten. *Clin Pharmacol Ther* 2025;117:387-97.
10. Luo HR, Aloumanis V, Lin KM, Gurwitz D, Wan YJ. Polymorphisms of CYP2C19 and CYP2D6 in Israeli ethnic groups. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(6):395-401. doi: 10.2165/00129785-200404060-00006.
11. Martis S, Peter I, Hulot JS, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. *Pharmacogenomics J*. 2013 Aug;13(4):369-77. doi: 10.1038/tpj.2012.10. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22491019; PMCID: PMC3396745.
12. Nosheen Reza, Anandkumar Dubey, Thomas Carattini et al. Real World experience and 36 – Week Outcome of Patient with Symptomatic HOCM treated with mavacamten. *J Am Coll Cardiol HF*. 2024 Jun, 12 (6) 1123–1125.
13. Merali S, Sychterz C, Perera V, Gaohua L, Florea V, Murthy B. Drug-Drug Interaction Potential of Mavacamten with Midazolam: Combined Results from Clinical and Model-Based Studies. *J Clin Pharmacol*. 2024 Dec 18. doi: 10.1002/jcph.6175.