

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-254/V1/22032024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de mavacamten (Camzyos®) en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica sintomática (clase funcional II-III) en adultos

Fecha de publicación: 22 de marzo de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Mavacamten (Camzyos®) .....	3
Farmacología .....	4
Eficacia.....	4
EXPLORER-HCM [12-16] .....	4
EXPLORER-HCM: Subestudio ecocardiográfico [16].....	9
EXPLORER-HCM-CMR: Subestudio de imagen por resonancia magnética cardiovascular (CMR) [17].....	10
VALOR-HCM [12,13,18,19] .....	10
Seguridad.....	12
Acontecimientos adversos (AA).....	13
AA de especial interés.....	13
Seguridad en poblaciones especiales:.....	14
Discusión .....	14
Conclusión.....	17
Grupo de expertos .....	18
Anexo.....	19
Referencias.....	24

## Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardiovascular monogénica más común, con una prevalencia estimada del 0,23%, es decir, está presente en una de cada 500 personas (≈111.000 sujetos en España sobre un censo de 48,196 millones). Hasta en un 60% de los casos se encuentran mutaciones en los genes que codifican el sarcómero cardíaco [1,2]. La MCH se caracteriza clínicamente por hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) [no explicable por condiciones de sobrecarga de presión o volumen como la hipertensión arterial (HTA) o la valvulopatía aórtica, o infiltración miocárdica como la amiloidosis cardíaca o las glucogenosis], distensibilidad disminuida y fibrosis miocárdica



[2-4]. La penetrancia suele ser incompleta y la expresividad variable en las familias afectadas. La mayoría de pacientes experimentan síntomas mínimos a lo largo de su vida, pero algunos tienen el riesgo de sufrir arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca (MSC), que son las complicaciones más temidas de la enfermedad. La incidencia anual de muerte súbita varía entre el 1% en pacientes ambulatorios no seleccionados hasta el 6% en niños tratados en centros de referencia [5].

La MCH se divide clásicamente en obstructiva (MCHo), y no obstructiva (MCHno), de acuerdo a la presencia o ausencia de obstrucción del tracto de salida del VI (TSVI). En el momento del diagnóstico, el porcentaje de pacientes con MCHo oscila entre un 20-30% de los casos ( $\approx$  28.000 personas en España) en publicaciones basadas en datos de entre 1985 y 1998 [3-5], hasta el 66% ( $\approx$  73.000 personas) en una referencia de 2018 [6]. La MCH obstructiva (MCHo) se define por la presencia de un gradiente pico del TSVI en reposo o provocado  $\geq$ 30 mmHg. La obstrucción es debida a cambios estructurales en el TSVI, que incluyen una combinación de hipertrofia septal (del tabique interventricular), tamaño reducido de la cavidad ventricular y elongación patológica de la válvula mitral [7], y se asocia con frecuencia a disnea, intolerancia al esfuerzo, angina, palpitaciones y síncope [3,4]. Existen gran variabilidad en el porcentaje de los pacientes con MCH que son sintomáticos, oscilando, según la publicación, entre un 5-10% ( $\approx$  2.000-8.000 personas en España) [5] y el 48% ( $\approx$ 53.000 personas) [6]. Dichos pacientes pueden plantear un difícil problema de manejo terapéutico, dado que a menudo experimentan regurgitación mitral, fibrilación auricular, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca (IC) y reducción de la calidad de vida [4,8].

La perspectiva actual acerca de la MCH nos indica tomar cinco puntos fundamentales para su abordaje: a) Estratificación de riesgo de muerte súbita; b) Evitar deportes de competición, drogas vasodilatadoras y fármacos inotrópicos; c) Cribado familiar; d) Control de síntomas (tratamiento médico farmacológico o reducción septal); y e) Análisis genético [4]. Las pruebas genéticas al caso índice permiten realizar un diagnóstico y la posibilidad de efectuarlo en cascada a los familiares de primer grado. La aparición de un genotipo positivo empeora el pronóstico, independientemente del tipo de mutación [4].

Respecto a la estratificación del riesgo de MSC en Europa, se lleva a cabo mediante la aplicación de una calculadora de riesgo que considera como factores de riesgo la edad, el grosor máximo del VI, el tamaño de la aurícula izquierda, el gradiente máximo obstrucción del TSVI, historia familiar de MCH, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida e historia de síncope no filiado (HCM Risk-SCD: <https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). En algunos casos puede incluso ayudar a la estratificación pronóstica [4]. Las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) al respecto de la colocación de un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) dependiendo del riesgo de MSC [9] son las siguientes: a) Si el riesgo de MSC a 5 años es bajo ( $<$  4%), el DCI no está indicado; b) Si el riesgo es intermedio (4 a  $<$  6%), puede considerarse su implantación; y c) Si el riesgo es  $\geq$  6%, se recomienda su implante.

El tratamiento médico actual para pacientes con MCHo sintomática, independientemente de si se ha identificado o no una alteración genética compatible con MCH, incluye un beta-bloqueante no vasodilatador (ej.: propranolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebulolol, sotalol), o un calcio-antagonista no dihidropiridínico (verapamil, diltiazem) en caso de contraindicación a beta-bloqueantes, o como opción alternativa si el paciente ha presentado intolerancia a beta-bloqueantes o continúa sintomático [3,4]. La asociación de un beta-bloqueante con un calcio-antagonista no es recomendable, por el riesgo de eventos adversos graves [4]. La disopiramida, un antiarrítmico de clase 1A, con efectos inotrópicos negativos, generalmente se considera para pacientes refractarios a la terapia con un beta-bloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico. Estos agentes inespecíficos a menudo tienen una eficacia modesta o efectos secundarios importantes, lo que limita el beneficio sintomático. Además, ninguno de ellos ha logrado disminuir la tasa de muerte súbita o mejorar la supervivencia.

En los pacientes con síntomas refractarios a los medicamentos y un gradiente del TSVI  $>$ 50 mmHg, se debe considerar la terapia de reducción septal mediante la cirugía con miectomía septal, o la ablación con alcohol guiada por ecocardiografía [10,11]. Dichas intervenciones pueden mejorar los síntomas de la MCHo, pero estos procedimientos

invasivos exponen a los pacientes a los riesgos inherentes de la cirugía cardíaca o la instrumentación coronaria, requieren características anatómicas apropiadas y dependen de la disponibilidad de cirujanos con la habilidad y la experiencia adecuadas. Además, una proporción significativa de pacientes, que oscila en un rango amplio entre el 4 % [11,12] y hasta el 22-37% [13,14] puede continuar experimentando síntomas limitantes después de la terapia de reducción del tabique y requerirá añadir de nuevo los fármacos previos (beta-bloqueante o calcio-antagonista, con o sin disopiramida) o una intervención adicional.

Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta en estos pacientes. El desarrollo de fármacos más específicos frente a la hipertrofia miocárdica podría ayudar a reducir la sintomatología y a mejorar el desenlace clínico de estos pacientes, pudiendo evitar en muchos casos el abordaje quirúrgico o la ablación con alcohol.

## Mavacamten (Camzyos®)

Mavacamten está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática [clase funcional II-III de la "New York Heart Association" (NYHA)] en adultos [15].

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el manejo de pacientes con miocardiopatía. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la fracción de eyección del VI (FEVI). Si la FEVI es <55%, el tratamiento no debe iniciarse. Las mujeres en edad fértil tienen que presentar un test de embarazo negativo antes de iniciar el tratamiento.

El medicamento se presenta en forma de cápsulas duras que contienen 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten. La posología está en el rango de 2,5 mg a 15 mg una vez al día (OD). Dado que el mavacamten se metaboliza de manera muy importante por el citocromo CYP2C19 y su exposición puede aumentar hasta 3 veces en metabolizadores lentos, dando lugar a disfunción sistólica, se debe genotipar a los pacientes para determinar la dosis apropiada del medicamento. Si el tratamiento se inicia antes de la determinación del fenotipo CYP2C19, se deberá aplicar la dosificación para metabolizadores lentos, por precaución, hasta que se determine el fenotipo [12]. En metabolizadores lentos del CYP2C19 la dosis de inicio es de 2,5 mg por vía oral una vez al día (OD), y la dosis máxima es de 5 mg OD. En el resto de pacientes (metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultra-rápidos) la dosis de inicio es de 5 mg OD hasta un máximo de 15 mg OD [12].

Se debe evaluar a los pacientes respecto a la respuesta temprana utilizando el gradiente de obstrucción del TSVI con maniobra de Valsalva a las 4 y 8 semanas tras iniciar el tratamiento. Una vez se haya individualizado la dosis de mantenimiento de acuerdo a la respuesta, los pacientes deben evaluarse cada 12 semanas. Si la FEVI es < 50% en alguna visita, el tratamiento debe interrumpirse durante 4 semanas y hasta que la FEVI retorne a  $\geq$  50% [15].

Se debe prestar especial atención a la interacción con medicamentos que sean inhibidores o inductores del CYP2C19 o el CYP3A4. La administración concomitante puede estar contraindicada o necesitarse ajuste de dosis (ver ficha técnica). Asimismo, no se ha establecido la seguridad del uso concomitante de mavacamten con fármacos ionotrópicos negativos (ej.: disopiramida) o en aquellos que reciben una combinación de betabloqueantes con verapamil o diltiazem. Los pacientes en tratamiento con estos fármacos a los que se añada el mavacamten deben monitorizarse estrechamente [15].

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, mientras que la dosis de inicio debe ser de 2,5 mg en los pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child-Pugh clase A y B, respectivamente). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pudiéndose hacer recomendación posológica en este grupo de pacientes [15].

Mavacamten está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes, durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (el medicamento es embriotóxico en animales y potencialmente también en humanos), y también en pacientes que reciban tratamiento

concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y que a la vez sean metabolizadores pobres del CYP2C19 o no estén fenotipados para el CYP2C19 [15].

## Farmacología

Mavacamten es un inhibidor selectivo, alostérico y reversible de la miosina cardíaca. En pacientes con MCH esto se traduce en una normalización de la contractilidad, reducción de la obstrucción dinámica del TSVI y mejora en las presiones de llenado cardíaco [15,16].

## Eficacia

La autorización de mavacamten se basa principalmente en los resultados de un estudio fase 3, doble-ciego, controlado por placebo en 251 pacientes con MCHo sintomática (estudio EXPLORER-HCM) [15-20], y otro estudio de similares características, pero en pacientes con MCHo sintomática más evolucionada (n=112), todos ellos candidatos a terapia de reducción septal (VALOR-HCM) [15,16,20,21]. El dossier de registro también incluyó dos estudios fase 2: el PIONEER-HCM (n=11 parte A; n = 10 parte B) [16,23] y el MAVERICK-HCM (n= 59; 40 mavacamten y 19 placebo) [16,23]. También se incluyeron en el dossier de registro datos intermedios de los estudios de extensión a largo plazo MAVA-LTE (estudio MYK-461-007; cohorte EXPLORER-LTE) y PIONEER-OLE (estudio MYK-461-008) [16]. Solo se discutirán en el presente IPT los dos estudios fase 3.

### EXPLORER-HCM [12-16]

El EXPLORER-HCM es un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de brazos paralelos, multicéntrico, internacional, en el que participaron 251 pacientes adultos con MCHo clase II y III de la NYHA, FEVI  $\geq$  55 % y gradiente máximo del TSVI  $\geq$  50 mmHg en reposo o con provocación (maniobra de Valsalva o post-ejercicio) en el momento del diagnóstico de MCHo y gradiente de Valsalva en el TSVI  $\geq$  30 mmHg en la selección. Los pacientes debían tener historia de hipertrofia del VI no filiada ni explicada por otras causas (ej: hipertensión, estenosis aórtica, enfermedad sistémica), y tener un grosor de la pared del VI  $\geq$ 15 mm (o  $\geq$ 13 mm en caso de historia familiar de MCH). Los pacientes debían estar en condiciones de someterse a una prueba cardiopulmonar de ejercicio (PCPE) y presentar basalmente una relación de intercambio respiratorio (RIR; relación entre la cantidad de CO<sub>2</sub> que es eliminada por minuto en los pulmones y la cantidad de O<sub>2</sub> que entra en los mismos por minuto)  $\geq$ 1.0; si el RIR estaba entre 0,91 y 1,0, el paciente solo se podía reclutar si el laboratorio central de evaluación de la PCPE determinase que el paciente logró alcanzar el pico máximo de ejercicio (las únicas razones permitidas para un rendimiento por debajo del pico máximo eran: una disminución en la presión arterial sistólica o una angina severa).

Los criterios de exclusión fueron bastante extensos. Se excluyeron a los pacientes que hubiesen participado previamente en un estudio clínico con mavacamten, aquellos con hipersensibilidad a cualquier de los componentes de la medicación de estudio, participación en un ensayo clínico en los últimos 30 días antes del cribaje o menos de 5 vidas medias de eliminación (el periodo que fuese más largo de los dos), miocardiopatía infiltrativa por depósito que pudiese simular la hipertrofia cardíaca presente en la MCHo (ej.: enfermedad de Fabry, amiloidosis, síndrome de Noonan con hipertrofia del VI), cualquier enfermedad que impidiera una prueba de stress de ejercicio en posición vertical, historia de síncope o taquiarritmia ventricular sostenida con el ejercicio en los 6 meses previos al cribado, historia de MSC con resucitación cardiopulmonar o historia conocida de descarga de un DCI (en pacientes que lo tuviesen implantado) debida a una arritmia ventricular con amenaza para la vida en los 6 meses anteriores al cribado, historia de fibrilación auricular paroxística o intermitente en el ECG en el cribaje, historia de FA persistente o permanente no anticoagulada durante al menos las 4 semanas previas al cribaje y frecuencia no adecuadamente controlada en los 6 meses anteriores al cribaje (sí se permitió la inclusión de pacientes con FA persistente o permanente que estuviesen anticoagulados y con un control adecuado de la frecuencia cardíaca). Tampoco se permitió la inclusión de pacientes en tratamiento

actual (en las 2 semanas anteriores al cribaje) con disopiramida o ranolazina, o aquellos que estuviesen con una combinación de betabloqueantes con verapamil o diltiazem, ni a aquellos que ya hubiesen sido sometidos a una intervención exitosa de reducción septal (mediante miectomía o ablación con alcohol) en los 6 meses anteriores al cribaje, o en los que estuviese planeado realizar alguna de dichas intervenciones durante el estudio (sí se permitió la inclusión de pacientes que hubiesen sido sometidos a alguna de dichas intervenciones > 6 meses antes del cribaje siempre que cumpliesen con los criterios de elegibilidad para el gradiente de TSVI, es decir, que el procedimiento invasivo realizado al menos 6 meses antes del cribaje no hubiese sido exitoso). Tampoco se incluyeron a los pacientes con un DCI implantado o reemplazado en los 2 meses anteriores al cribaje, o en los que se planease implantar un nuevo DCI durante el estudio. Tampoco se incluyeron a pacientes con un intervalo QTc > 500 ms durante el cribado o cualquier otra anomalía ECG que, a juicio del investigador, supusiese un riesgo para la seguridad del paciente (ej, bloqueo aurículoventricular de segundo grado, tipo Mobitz II) o enfermedad arterial coronaria obstructiva documentada (estenosis de > 70% en 1 o más arterias coronarias) o historia de infarto de miocardio, o estenosis valvular aórtica moderada severa en el cribaje.

La variable principal combinada para evaluar la respuesta clínica a la semana 30 en comparación con los valores basales se definió como un incremento  $\geq 1,5$  ml/kg/min en el pico de consumo de oxígeno (pVO<sub>2</sub>) y una reducción en al menos una clase funcional NYHA (de clase III a clase II o I, o de clase II a clase I); o un incremento  $\geq 3,0$  ml/kg/min en pVO<sub>2</sub> sin empeoramiento en la clase funcional de la NYHA.

Las variables secundarias fueron el cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en el gradiente de obstrucción del TSVI, en el pVO<sub>2</sub>, en el porcentaje de pacientes con mejoría de al menos una clase funcional NYHA y diversos resultados notificados por el paciente (PRO: "patient reported outcomes"), incluyendo el "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS)" y el "Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath (HCMSQ-SoB) subscore" [18]. Todas las evaluaciones de las variables secundarias se realizaron controlando el error tipo I mediante un análisis jerarquizado que se realizó en la secuencia indicada anteriormente siempre que se obtuviese una significación estadística en la variable primaria ( $p < 0,05$ ). Se incluyeron variables exploratorias preespecificadas que incluyeron la respuesta completa (definida como el hallazgo de todos los gradientes de TSVI < 30 mmHg y clase I de la NYHA al final del estudio), porcentaje de pacientes con mejoría en los gradientes de TSVI, concentraciones séricas de péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) y troponina I cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTnI).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o un placebo equivalente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas, añadidos a la terapia basal, que podía incluir beta-bloqueantes o calcio-antagonistas, pero no disopiramida o ranolazina (ver criterios de exclusión). La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva), mantener la FEVI  $\geq 50\%$  y también se guió por las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del rango de dosis de 2,5 mg a 15 mg, un total de 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 7 pacientes tratados con mavacamten presentaron una disminución de la FEVI por debajo del 50%. En 3 de ellos, esta reducción ocurrió antes de la visita de la semana 30 y motivó una interrupción temporal del tratamiento, que pudo reanudarse y permitió completar el estudio tras comprobarse la normalización de este parámetro. En los otros 4 pacientes, la reducción de la FEVI se observó en la semana 30 (visita de fin de tratamiento), y en 3 de ellos la FEVI volvió a la normalidad después del período de lavado de 8 semanas.

La asignación del tratamiento se estratificó según la clase NYHA inicial (II o III), el tratamiento actual con bloqueadores beta (sí o no) y el tipo de ergómetro (cinta rodante o bicicleta estática) utilizado para evaluar el consumo máximo de oxígeno (pVO<sub>2</sub>).

Se cribaron a un total de 429 pacientes. De ellos, 178 (41,5%) no cumplieron con criterios de inclusión o tenían alguno de los de exclusión. La mayoría de fallos de cribado fueron debidos a que no cumplían criterios ecocardiográficos de MCHO

(n=74). Finalmente, se aleatorizaron a 251 pacientes (123 a mavacamten y 128 a placebo). La mayoría de características demográficas y de la enfermedad estuvieron balanceadas básicamente entre los grupos de mavacamten y placebo (Tabla 1). La media de edad fue de 59 años, el 54% (mavacamten) frente al 65% (placebo) eran hombres, el índice de masa corporal (IMC) medio fue de 30 kg/m<sup>2</sup>, la frecuencia cardíaca media de 63 lpm, la presión arterial media de 128/76 mmHg y 90% eran caucásicos. Al inicio del estudio, aproximadamente el 73 % de los sujetos aleatorizados eran de clase II de la NYHA y el 27 % eran de clase III de la NYHA. La FEVI media fue del 74% y el TSVI Valsalva medio fue de 73 mmHg. El 8% tenía tratamiento previo de reducción septal, el 75% tomaba bloqueadores beta, el 17% bloqueaba los canales de calcio, el 14% tenía antecedentes de fibrilación auricular y el 23% con desfibrilador cardioversor implantable (23%). La mayoría de los pacientes recibían básicamente un tratamiento médico para la MCH: el 96% en el brazo de mavacamten (beta-bloqueantes 76%, antagonistas de los canales de calcio 20%) y el 87% en el brazo de placebo (beta-bloqueantes 74%, antagonistas de los canales de calcio 13%).

**Tabla 1.** Características basales, estudio EXPLORER-HCM

Característica	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)
Edad, años	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Sexo masculino	66 (54%)	83 (65%)
Sexo femenino	57 (46%)	45 (35%)
Raza blanca	115 (93%)	114 (89%)
País de reclutamiento		
Estados Unidos	53 (43%)	55 (43%)
España	17 (14%)	16 (13%)
Polonia	16 (13%)	16 (13%)
Otros*	37 (30%)	41 (32%)
Test genético realizado	90 (73%)	100 (78%)
Variante genética patológica de MCH	28/90 (31%)	22/100 (22%)
Historia clínica		
Historia familiar MCH	33 (27%)	36 (28%)
Fibrilación auricular	12 (10%)	23 (18%)
Reducción septal	11 (9%)	8 (6%)
DCI	27 (22%)	29 (23%)
Hipertensión	57 (46%)	53 (41%)
Dislipemia	27 (22%)	39 (30%)

Enfermedad coronaria	12 (10%)	6 (5%)
Obesidad	15 (12%)	14 (11%)
Diabetes tipo 2	6 (5%)	7 (6%)
Asma	17 (14%)	11 (9%)
EPOC	2 (2%)	3 (2%)
<b>Terapia basal</b>		
Beta-bloqueante	94 (76%)	95 (74%)
Calcio-antagonista	25 (20%)	17 (13%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)
Latidos por minuto	63 (10,1)	62 (10,6)
PA sistólica, mmHg	128 (16,2)	128 (14,6)
PA diastólica, mmHg	75 (10,8)	76 (9,9)
<b>Clase funcional</b>		
NYHA II	88 (72%)	95 (74%)
NYHA III	35 (28%)	33 (26%)
pVO <sub>2</sub> , ml/kg/min	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
NT-proBNP, ng/l (CV%)†	777 (136)	616 (108)
<b>Ecocardiografía</b>		
FEVI, %	74 (6)	74 (6)
Grosor máximo de la pared del VI	20 (4)	20 (3)
Gradiente TSVI, reposo, mmHg	52 (29)	51 (32)
Gradiente TSVI, Valsalva, mmHg	72 (32)	74 (32)
Gradiente TSVI, post ejercicio, mmHg	86 (34)	84 (36)
Índice de volumen AI, ml/m <sup>2</sup>	40 (12)	41 (14)
Diámetro de la AI, mm	42 (5)	42 (6)

Los datos corresponden a media (desviación estándar), n (%), o n/N (%), salvo que se indique otra cosa. AI = aurícula izquierda; CV% = coeficiente de variación (cociente entre la desviación estándar y la media); DCI = desfibrilador cardioversor implantable; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI = tracto de salida del ventrículo

izquierdo; NYHA = New York Heart Association; NT-proBNP = péptido natriurético de tipo B N-terminal pro; pVO<sub>2</sub> = consumo pico de oxígeno; VI = ventrículo izquierdo.

\*Otros incluyeron Israel, Alemania, Francia, República Checa, Dinamarca, Holanda, Portugal, Italia, Bélgica y UK (de mayor a menor número de pacientes reclutados).

La medida de resultado primaria (porcentaje de pacientes con mejora clínica a la semana 30: mejora del pVO<sub>2</sub> de  $\geq 1,5$  ml/kg/min con mejora en la clase de la NYHA de al menos 1 clase; o mejora de pVO<sub>2</sub> en  $\geq 3,0$  ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase NYHA) demostró superioridad de mavacamten en la mejoría clínica a la semana 30 en comparación con el placebo (ver Tabla 2). Los resultados en todas las variables secundarias analizadas también mostraron significación estadística a favor de mavacamten (Tabla 2).

**Tabla 2.** Análisis jerarquizado de los criterios de valoración primarios compuestos y secundarios del estudio EXPLORER HCM

	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)
Pacientes que alcanzaron la variable principal, semana 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Diferencia absoluta, % (IC95%)	19,4 (8,67 a 30,13)	
p-valor	0,0005	
Cambio en gradiente TSVI post ejercicio a la semana 30 vs. basal, mmHg	N = 123	N = 128
Media (DE)	-47 (40)	-10 (30)
Diferencia absoluta* (IC95%)	-35 (-43 a -28)	
p-valor	<0,0001	
Cambio en pVO <sub>2</sub> a la semana 30 vs. basal, mL/kg/min	N = 123	N = 128
Media (DE)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferencia absoluta* (IC95%)	1,4 (0,6 a 2)	
p-valor	<0,0006	
Pacientes con mejora de la clase funcional NYHA $\geq 1$ a la semana 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Diferencia absoluta, % (IC95%)	34 (22 a 45)	
p-valor	<0,0001	
Cambio en el KCCQ-23 CSS† a la semana 30 vs. basal	N = 92	N = 88



Media (DE)	14 (14)	4 (14)
Diferencia absoluta* (IC95%)	9 (5 a 13)	
p-valor	<0,0001	
Basal	N = 99	N = 97
Media (DE)	71 (16)	71 (19)
Cambio en el HCMSQ SoB domain score‡ a la semana 30 vs. Basal	N = 85	N = 86
Media (DE)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferencia absoluta* (IC95%)	-1,8 (-2,4 a -1,2)	
p-valor	<0,0001	
Basal	N = 108	N = 109
Media (DE)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

\* Diferencia media de mínimos cuadrados

† KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. El KCCQ-23 CSS deriva del "Total Symptoms Score" (TSS) y el "Physical Limitations" (PL) score del KCCQ-23. El CSS va desde el 0 al 100, de peor a mejor estado de salud.

‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath. El HCMSQ SoB domain score mide la frecuencia y severidad de la disnea, y va desde el 0 al 18, de menor a mayor grado de disnea.

IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; HCMSq SoB = TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; NYHA = New York Heart Association; pVO<sub>2</sub> = consumo pico de oxígeno.

Desagregando los resultados de la variable principal en sus componentes, se observó una consistencia en los resultados del componente 1 (porcentaje de pacientes con un aumento en la pVO<sub>2</sub> ≥ 1,5 ml/kg/min junto con mejora ≥ 1 en la clase funcional de la NYHA: mavacamten 33% vs. placebo 14%; Dif.: 19,3%; IC95%: 9% a 29,6%) y del componente 2 (porcentaje de pacientes con un aumento en la pVO<sub>2</sub> ≥ 3,0 ml/kg/min sin empeoramiento en la clase funcional de la NYHA: 24% vs. 11%; Dif.: 12,6%; IC95%: 3,4% a 21,9%), así como en la variable compuesta de porcentaje de pacientes con mejoría en la pVO<sub>2</sub> ≥ 3,0 ml/kg/min y a la vez mejoría ≥ 1 en la clase funcional de la NYHA (20% vs. 8%; Dif.: 12,5%; IC95%: 4% a 21%) [17].

Respecto a calidad de vida, tanto la diferencia observada entre grupos en el KCCQ-23 CCS (9 puntos) como en el dominio SoB del HCMSQ (-1,8 puntos) estuvieron por debajo de la diferencia clínica mínimamente relevante (MCID) preestablecida para estas variables (la MCID se estableció en ≥ 10 puntos de mejora en el KCQ-23 CCS y en ≥ 2,5 puntos de descenso en el dominio SoB del HCMSQ, respectivamente) [16]. Se realizó un análisis de respondedores, en el que un mayor porcentaje de pacientes con mavacamten en comparación con placebo presentó un aumento de ≥ 10 puntos en el KCCQ-23 CCS a la semana 30 vs. el valor basal (53,9% vs 33,8%, respectivamente), y también una mayor proporción de pacientes con mavacamten en comparación con placebo presentó un descenso de ≥ 2,5 puntos en el dominio SoB del HCMSQ a la semana 30 vs. el valor basal (50,0% vs 21,3%) [16].

## EXPLORER-HCM: Subestudio ecocardiográfico [19]

El propósito de este subestudio fue evaluar el efecto de mavacamten en medidas de estructura cardíaca y su asociación con cambios en otras medidas clínicas. Se midieron parámetros ecocardiográficos seriados durante 30 semanas en 251

pacientes con MCHO sintomática (mavacamten 123 vs. placebo 128). Los resultados fueron evaluados en un laboratorio central. Más pacientes con mavacamten (80,9%; 76 de 94) frente a placebo (34,0%; 33 de 97) mostraron resolución del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral después de 30 semanas (diferencia, 46,8%;  $P < 0,0001$ ). Mavacamten también mejoró la función diastólica frente a placebo respecto al índice de volumen auricular izquierdo (LAVI) y disminuyó los niveles del NT-pro-BNP ( $p = 0,03$ ). La reducción en LAVI se asoció con un mayor consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio ( $P = 0,04$ ).

### **EXPLORER-HCM-CMR: Subestudio de imagen por resonancia magnética cardiovascular (CMR) [20]**

En este subestudio del EXPLORER-HCM se incluyeron a 35 pacientes (17 con mavacamten y 18 con placebo). La variable principal fue el cambio en el índice de masa del VI (IMVI) desde el inicio hasta la semana 30, con múltiples puntos finales exploratorios que incluyen cambios en la hipertrofia ventricular, índice de volumen auricular izquierdo (LAVI), función del VI, fibrosis miocárdica medida por fracción de volumen extracelular (ECVF) y realce tardío de gadolinio (LGE), NT-proBNP y hs-cTnI. En el grupo de mavacamten hubo una mayor reducción en el IMVI (diferencia media: -15,8 g/m<sup>2</sup>; IC95%: -22,6 a -9,0;  $p < 0,0001$ ), masa del VI (diferencia: -30,0 g; IC95%: -43,3 a -16,7;  $p < 0,0001$ ), índice de masa miocárdica intracelular absoluta (diferencia de medias: -13,1 g/m<sup>2</sup>; IC95%: -18,7 a -7,5;  $p = 0,0002$ ), LAVI máximo (diferencia media: -10,3 mL/m<sup>2</sup>; IC95%: -16,0 a -4,6;  $p = 0,0004$ ), así como una mayor reducción de NT-proBNP (80%) y hs-cTnI (50%). Por último, mavacamten también se asoció con una mayor reducción del grosor máximo de la pared del VI (LVWTmax) (diferencia: -2,4 mm; IC95%: -3,9 a -0,9;  $p = 0,0079$ ).

### **VALOR-HCM [15,16,21,22]**

La eficacia de mavacamten se evaluó en un ensayo de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, de 16 semanas, controlado con placebo en 112 pacientes con MCHO sintomática que eran elegibles para la terapia de reducción septal (TRS) de acuerdo a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica [24]. De manera resumida, dichos criterios son clínicos (disnea severa o dolor torácico, normalmente en clase III-IV de la NYHA u ocasionalmente síncope o presíncope, que interfieren con la actividad diaria o calidad de vida a pesar de un tratamiento médico óptimo), hemodinámicos (gradiente de TSVI  $\geq 50$  mm Hg asociado a hipertrofia septal y movimiento sistólico anterior de la válvula mitral) y anatómicos (grosor del septo suficiente para realizar el procedimiento de manera segura) [24].

Se incluyeron en el estudio pacientes con MCHO gravemente sintomática refractaria a los medicamentos y clase II-/IV de la NYHA con síncope de esfuerzo o casi síncope. Los pacientes debían tener un gradiente máximo del TSVI  $\geq 50$  mmHg en reposo o con provocación (Valsalva o ejercicio), y una FEVI  $\geq 60\%$ . Los criterios de exclusión fueron extensos y similares a los descritos para el estudio EXPLORER-HCM, al igual que los criterios de ajuste/modificación de la dosis. El estudio se realizó íntegramente en Estados Unidos.

La variable principal combinada incluía el porcentaje de pacientes que decidían someterse al TRS antes o en la semana 16 o que seguían siendo elegibles para TRS (gradiente de TSVI de  $\geq 50$  mmHg y clase III-IV de la NYHA, o clase II con síncope de esfuerzo o presíncope) en la semana 16. Como variables secundarias se analizaron de manera jerarquizada el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el gradiente del TSVI post-ejercicio, la proporción de pacientes con mejoría en la clase NYHA, el cambio en la puntuación del cuestionario KCCQ 23 CSS, y el cambio en los niveles de NT-proBNP y troponina cardíaca I.

El tamaño de muestra preespecificado era de 100 pacientes, el cual confería un 95% de poder estadístico para detectar una diferencia relativa del 50% entre grupos para la variable principal. El protocolo especificaba que se llevaría a cabo un análisis intermedio cuando el 50% de los pacientes hubiese completado las 16 semanas de estudio. El estudio finalizaría en ese momento por evidencia abrumadora de eficacia si el p-valor para la variable principal fuese  $< 0,001$ , dejando un valor alfa del 0,049 para el análisis final. En Agosto de 2021, el Comité de Monitorización de Datos comunicó

que el límite (p-valor) establecido para finalizar el estudio por eficacia abrumadora se había conseguido en el análisis intermedio. No obstante, el promotor del estudio, con la aprobación del investigador principal, decidió continuar con el estudio en aras del interés de los pacientes participantes [21].

Se sometieron a cribaje a 152 pacientes, de los cuales 40 fueron excluidos, la mayoría por no cumplir criterios de elegibilidad para TRS (n=23) o por cumplir criterios de exclusión (n=14). Finalmente, se aleatorizaron a 112 pacientes (56 en cada grupo). Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron balanceadas básicamente entre los grupos de tratamiento. La media de edad fue de 60,3 años (el 40,2% era  $\geq$  65 años), el 51% eran hombres, el IMC medio era de 31 kg/m<sup>2</sup>, la frecuencia cardíaca media de 64 lpm, la presión arterial media de 131/74 mmHg y el 89% eran caucásicos. Al inicio del estudio, la gran mayoría (93%) estaba en clase funcional III/IV de la NYHA, y el resto (7%) estaba en clase funcional II con antecedentes de síncope de esfuerzo. El 46% recibía monoterapia con betabloqueantes, el 15% con antagonistas del calcio, el 33% estaba con una combinación de beta-bloqueantes y calcio-antagonistas y el 20% (14 pacientes en el grupo de mavacamten y 8 pacientes en el grupo placebo) recibía tratamiento con disopiramida sola (0 vs. 2) o en combinación con betabloqueantes (11 vs. 3) o calcio-antagonistas (1 vs. 2). La dosis de mavacamten se ajustó periódicamente dentro del rango de dosis de 2,5 mg a 15 mg para optimizar la respuesta del paciente.

Mavacamten fue superior al placebo en el cumplimiento del criterio principal de valoración compuesto en la semana 16 (Tabla 3), así como en el análisis jerarquizado de las variables secundarias.

**Tabla 3.** Análisis de los criterios de valoración primarios compuestos y secundarios del estudio VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Pacientes que alcanzaron la variable principal, semana 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Diferencia absoluta, % (IC95%)	58,9 (44,0 a 73,9)	
p-valor	< 0,0001	
Decisión del paciente de someterse a TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Elegibles para TRS de acuerdo a las guías	8 (14,3)	39 (69,6)
Status TRS no evaluable (imputado como que cumple la variable principal)	0 (0,0)	2 (3,6)
Cambio a la semana 16 (vs. basal) en el gradiente pico de TSVI post-ejercicio, mmHg	N = 55	N = 53
Media (DE)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Diferencia absoluta* (IC95%)	-37.2 (-48,1 a -26,2)	
p-valor	< 0.0001	
Pacientes con mejoría a la semana 16 (vs. basal) en $\geq$ 1 clase funcional de la NYHA	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)

Diferencia absoluta, % (IC95%)	41,1 (24,5% a 57,7%)	
p-valor	< 0,0001	
Cambio a la semana 16 (vs. basal) en el cuestionario KCCQ-23 CSS <sup>†</sup>	N = 55	N = 53
Media (DE)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Diferencia absoluta* (IC95%)	9,5 (4,9 a 14,0)	
p-valor	< 0,0001	
Basal	N = 56	N = 56
Media (DE)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Cambio a la semana 16 (vs. basal) en niveles de NT-proBNP	N = 55	N = 53
Ratio de medias vs. basal, ng/L	0,35	1,13
Ratio de medias entre mavacamten/placebo (IC95%)	0,33 (0,27 a 0,42)	
p-valor	< 0,0001	
Cambio a la semana 16 (vs. basal) en niveles de Troponina I cardíaca	N = 55	N = 53
Ratio de medias vs. basal, ng/L	0,50	1,03
Ratio de medias entre mavacamten/placebo (IC95%)	0,53 (0,41 a 0,70)	
p-valor	< 0,0001	

DE = desviación estándar; IC = intervalo de confianza; NT-proBNP = péptido natriurético de tipo B N-terminal pro; NYHA = New York Heart Association; TRS = terapia de reducción septal; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo.

\*Diferencia media de mínimos cuadrados.

<sup>†</sup>KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. La puntuación va de 0 a 100, y una mayor puntuación representa un mejor estado de salud.

## Seguridad

La evaluación de seguridad se basó inicialmente en un pool de seguridad que incluía el estudio pivotal fase 3 EXPLORER-HCM (MYK-461-005), suplementados por datos de seguridad de los estudios fase 2 (MYK-461-004 and MYK-461-006) y sus correspondientes extensiones a largo plazo con fecha de cierre de datos de 31 de agosto de 2021 [16]. Con posterioridad, se finalizó el estudio pivotal VALOR-HCM (MYK-461-017) y se presentaron datos de seguridad suplementarios con fecha de cierre de 7 de febrero de 2022. De los 314 pacientes tratados con mavacamten en el análisis integrado de seguridad, 123 presentaban MCHo (los del estudio EXPLORER-HCM). La dosis media fue de 6,69 mg (rango: 2,2 a 11,6 mg) y la exposición media fue de 7 meses (rango: 0,3 a 9,3 meses). La exposición total en pacientes con MCHo es de 325 pacientes-año. Respecto al estudio VALOR-HCM, todavía en curso en el momento de la evaluación, solo 14 pacientes habían estado expuestos > 1 año a fecha de cierre de datos. El número total de pacientes expuestos durante más de 1 año es actualmente de 245 sujetos (207 de ellos con MCHo y 38 con MCHno).

## Acontecimientos adversos (AA)

En el estudio EXPLORER-HCM, los AA se notificaron de manera muy frecuente y los porcentajes de sujetos con al menos 1 AA fueron mayores en el grupo de mavacamten (87,8%) que en el grupo placebo (81,3%). Lo mismo sucedió en el estudio VALOR-HCM (73,2% vs. 61,8% para mavacamten y placebo, respectivamente). Los AA más frecuentes ( $\geq 5\%$  in el grupo de mavacamten y al menos un 2% mayor que en el grupo placebo) en el estudio pivotal EXPLORER-HCM fueron mareos (21,1% vs. 13,3%), disnea (14,6% vs. 10,2%), cefalea (12,2% vs. 7,8%), fibrilación auricular (8,1% vs. 2,4%), infección de la vía aérea superior (8,1% vs. 4,7%), dolor de espalda (8,3% vs. 6,3%), tos (8,1% vs. 3,1%), y artralgia (5,7% vs. 1,6%). Diferencias similares se notificaron en el estudio VALOR-HCM, en el que los AA más frecuentes ( $\geq 5\%$  in el grupo de mavacamten y al menos un 2% mayor que en el grupo placebo) fueron cansancio (8,9% vs. 3,6%), fibrilación auricular (7,1% vs. 0%), náuseas (7,1% vs. 1,8%), mareos (7,1% vs. 5,5%), disnea (7,1% vs. 5,5%), rash (7,1% vs. 0%), infección urinaria (5,4% vs. 1,8%), e hipertensión (5,4% vs. 3,6%). En el estudio pivotal VALOR-HCM, la incidencia de AA graves fue del 11,4% (14 eventos) en el grupo de mavacamten y del 9,4% (12 eventos) en el grupo placebo [16].

## AA de especial interés

**Síncope:** en el estudio pivotal EXPLORER-HCM, el número y porcentaje de pacientes con síncope fue mayor en el grupo de mavacamten en comparación con placebo (n=7, 5,7% vs. n=2, 1,6%, respectivamente). No obstante, los AA de presíncope fueron mayores en el grupo placebo (n=2, 1,6% con mavacamten vs. n=5, 3,9% con placebo).

**Reducción de la FEVI <50%:** en el estudio pivotal MYK-461-005, el porcentaje de sujetos con reducción de la FEVI <50% fue más alto en el grupo de mavacamten comparado con placebo [riesgo relativo: 3,64 (IC95%: 0,77 a 17,19); n=7, 5,7% vs. n=2, 1,6%]. En total, en el análisis integrado, hubo 36 pacientes tratados con mavacamten (19 con MCHO y 17 con MCHno) con reducción de la FEVI <50%. El rango de reducción estuvo entre el 34,8% y el 49,3% en pacientes con MCHO, y entre el 20% y el 49,3% en pacientes con MCHno. Cuatro de los sujetos con MCHO y 2 de los de MCHno discontinuaron mavacamten de manera permanente. Los valores de la FEVI retornaron a valores normales tras la discontinuación del tratamiento, con lo cual dicho efecto fue reversible, de acuerdo al mecanismo de acción del fármaco (inhibición reversible de la miosina cardíaca). Diecisiete de los 36 (47%) sujetos con MCHO con reducciones de la FEVI < 50% experimentaron AA sintomáticos: 2 sujetos presentaron niveles plasmáticos valle de mavacamten plasma  $\geq 1000$  ng/mL, 7 sujetos entre 700 y 1000 ng/mL, y los 10 sujetos restantes <700 ng/mL en el momento de detectar la FEVI <50%. En el estudio VALOR-HCM, dos (3,6%) de los sujetos del grupo de mavacamten experimentaron una FEVI <50% durante el estudio, pero ninguno de ellos tuvo una insuficiencia cardíaca sintomática. La reducción de la FEVI <50% está incluida como reacción adversa y como riesgo importante identificado en el plan de gestión de riesgos (RMP).

**MACE (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca):** hubo 5 (4,1%) MACE en el grupo de mavacamten y 3 (2,3%) en el grupo placebo (RR: 1,73; IC95%: 0,42 a 7,10) en el estudio EXPLORER-HCM, con una tasa de incidencia de 5,75% pacientes-año en el grupo de mavacamten y 3,27% pacientes-año en el grupo placebo. Por el contrario, no se notificó ningún MACE en la fase doble ciego del estudio VALOR-HCM, pero 2 (1,9%) sujetos experimentaron un MACE durante el seguimiento a largo plazo, en pacientes que habían estado previamente en el grupo placebo y fueron cambiados a mavacamten tras la fase doble ciego. Uno de esos pacientes tuvo un MACE de muerte súbita cardíaca tras haber discontinuado de manera permanente mavacamten por haber presentado una FEVI <30%, mientras que el otro paciente tuvo un MACE relacionado con una hospitalización por insuficiencia cardíaca y FEVI <30% sobre la semana 30. En cualquier caso, el número de pacientes con MACE fue bajo y por tanto los resultados se deben interpretar con cautela.

**Insuficiencia cardíaca:** en el estudio pivotal EXPLORER-HCM, la frecuencia de AA de insuficiencia cardíaca fue muy baja y estuvo balanceada entre grupos: a) cualquier grado de IC: mavacamten n=3, 2,4% vs. placebo n=5, 3,9%; b) Grado  $\geq 3$ : n=1, 0,8% vs. n=1, 0,8%.

**Arritmias ventriculares:** la incidencia fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento (2,4% vs. 2,3%, respectivamente).

**Fibrilación auricular:** los casos de FA de novo y los recurrentes fueron similares en número y frecuencia durante el estudio EXPLORER-HCM. En el estudio VALOR-HCM sí hubo más casos de FA en el grupo de mavacamten comparado con placebo (n=4, 7,1% vs. N=0, 0%). No obstante, en 3 de los 4 sujetos se trató de una FA recurrente, en pacientes que ya tenían FA diagnosticada basalmente. Análisis post hoc en los pacientes con FA tratados con diferentes dosis de mavacamten no mostraron una relación clara entre la FA y la concentración plasmática de mavacamten. Hay que tener en cuenta que la prevalencia de la FA en MCH es de aproximadamente el 20%, con lo cual la presencia de FA basal es un factor de confusión importante.

En resumen, aparte del efecto esperado en la reducción de la FEVI, no se observó ningún otro riesgo importante en cuanto a seguridad cardiovascular.

### Seguridad en poblaciones especiales:

Las comparaciones de la seguridad en poblaciones especiales no identificaron nuevos riesgos relevantes. Con respecto a los metabolizadores lentos del CYP2C19, solo 5 sujetos recibieron mavacamten en los estudios, y solo 2 continuaron en el estudio de extensión, con lo cual los datos en dicha población son muy limitados. En cuanto al uso durante el embarazo y la lactancia, en los estudios en animales el mavacamten produjo embriotoxicidad y también se detectó en la placenta, lo cual podría ser indicativo del paso del medicamento a la leche materna. Por lo tanto, el "embarazo" se incluye como contraindicación en la sección 4.3 de la Ficha Técnica y el "uso durante la lactancia" se incluye en el RMP como información faltante.

## Discusión

Mavacamten es un inhibidor reversible de la miosina cardíaca, que ha sido autorizado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática [clase funcional II-III de la "New York Heart Association" (NYHA)] en adultos [15,16].

La evidencia que avala la autorización se basa principalmente en los resultados de dos estudios fase 3, prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo: el EXPLORER-HCM [15-19] y el VALOR-HCM [15,16,21,22]. El primero de ellos incluyó a 251 pacientes con MCHo sintomáticos en clase funcional NYHA II-III, capaces de realizar prueba de esfuerzo, bajo tratamiento médico con betabloqueantes o calcio-antagonistas (excluyendo disopiramida). Se aleatorizaron 123 pacientes a mavacamten (dosis entre 2,5 y 15 mg) y 128 pacientes a placebo, con un seguimiento a 30 semanas. El estudio mostró que en el grupo de pacientes tratados con mavacamten se producía una mejoría en la variable principal que combinaba capacidad de ejercicio (pVO<sub>2</sub>) y síntomas (mejora en la clase funcional) (diferencia absoluta 19,4%; NNT = 5), así como en los componentes de la variable principal por separado, en la disnea (escala HCMSQ-SoB), en la calidad de vida (escala KCCQ-CSS), y en la reducción del gradiente del TSVI en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El ensayo EXPLORER-HCM es el mayor trabajo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con MCHo. Dentro de los subestudios realizados, el subestudio ecocardiográfico mostró mejoras significativas en la resolución del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral después de 30 semanas, así como en la función diastólica frente a placebo respecto al índice de volumen auricular izquierdo (LAVI) y disminuyó los niveles del NT-pro-BNP. La reducción en LAVI se asoció con un mayor consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio (mejoría en la capacidad de ejercicio) [19]. Por otra parte, el subestudio EXPLORER-HCM CMR, utilizando resonancia magnética cardiovascular, mostró el impacto beneficioso de mavacamten en la remodelación cardíaca [20]. Mavacamten redujo significativamente el LAVI, el IMVI y el LVWTmax, parámetros que se consideran importantes predictores de mal pronóstico en pacientes con MCHo [25]. El LAVI es un índice que ha demostrado ser un importante predictor de mortalidad, independientemente de la geometría del VI [26]. Asimismo, el IMVI es un predictor independiente de MSC [27].

Dentro de las limitaciones del estudio EXPLORER-HCM destacan que incluyó a un número relativamente pequeño de pacientes, con una variante concreta de la enfermedad (la forma obstructiva sintomática) y con un beneficio en objetivos relacionados con la clínica y la capacidad funcional, pero no en la morbilidad ni mortalidad, y con un periodo de seguimiento limitado de 16 semanas. Por otra parte, se excluyeron a los pacientes tratados con disopiramida y los pacientes con síntomas severos en clase funcional IV de la NYHA. Asimismo, los pacientes más jóvenes (<50 años) y lo no caucásicos estuvieron pobremente representados en este estudio [16]. Asimismo, las diferencias observadas entre grupos en las variables de calidad de vida (diferencia de 9 puntos en el KCCQ-23 CSS y de -1,8 puntos en el dominio SoB del HCMSQ) fueron estadísticamente significativas pero inferiores a las MCID (10 puntos para el KCCQ-23 CSS y -2,5 puntos para el dominio SoB del HCMSQ), aunque un análisis post-hoc de respondedores mostró una tendencia favorable a mavacamten en ambas variables [16]. Respecto al estudio VALOR-HCM, en 112 pacientes con MChO, altamente sintomáticos y candidatos a TRS, la adición de mavacamten al tratamiento médico de base a dosis máximas toleradas redujo significativamente, en un 58,9% (NNT = 1,7), el porcentaje de pacientes con criterios para TRS de acuerdo a las guías tras 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Mavacamten también redujo el gradiente de obstrucción del TSVI y produjo mejoras en la clase funcional y la calidad de vida de manera significativa frente a placebo [21]. El estudio presenta varias limitaciones. La primera es que el peso de la variable principal recayó en los criterios de elegibilidad para TRS incluidos en las guías, y no por la decisión de los pacientes de no someterse a una TRS [21]. Asimismo, la duración del estudio fue de solo 16 semanas, con lo cual resulta todavía incierto si el tratamiento con mavacamten podrá reducir la necesidad de TRS en el largo plazo. Asimismo, tampoco se conoce con certeza la seguridad a largo plazo de mavacamten en esta población de pacientes altamente sintomáticos. El estudio tampoco permite saber el efecto de mavacamten en otras variables importantes que son favorablemente afectadas por la TRS, tales como las arritmias con amenaza para la vida y la muerte súbita. Finalmente, se reclutaron de manera muy predominante a pacientes caucásicos tratados en centros de MCH con alto volumen de pacientes y con disponibilidad para realizar TRS.

Otras limitaciones generales que se pueden mencionar en cuanto al desarrollo clínico de mavacamten es que no se ha demostrado la utilidad del fármaco a largo plazo ni en cuanto a la reducción de eventos clínicos graves, tales como arritmias, insuficiencia cardíaca o mortalidad. Asimismo, tampoco sabemos si este nuevo fármaco es más o menos eficaz que el tratamiento clásico con betabloqueantes o calcio-antagonistas, dado que en los estudios pivotaes se ha añadido a éstos. Se desconoce el efecto en pacientes asintomáticos (en clase funcional I) y existen datos limitados que previenen de recomendarlo en pacientes en clase funcional IV y no se debe utilizar en pacientes con una FEVI <55%, dado que mavacamten, por su mecanismo de acción, aumenta el riesgo de disminución de la FEVI, lo que requiere de un estrecho seguimiento ecocardiográfico [15]. Tampoco existen datos en niños y el medicamento no debe utilizarse durante el embarazo por el riesgo de embriotoxicidad. Se requiere fenotipaje del CYP2C19 antes de su administración, ya que en metabolizadores lentos puede haber un aumento de hasta 3 veces las concentraciones habituales en plasma, lo cual se traduce en riesgo aumentado de disminución de la contractilidad cardíaca y de la FEVI. Dentro de los criterios ecocardiográficos que se utilizaron en el estudio pivotal EXPLORER-HCM destacaron la necesidad de que los pacientes tuvieran un FEVI  $\geq 55\%$  (por motivos de seguridad, para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca derivado de la disminución de la contractilidad cardíaca producida por el mavacamten) y un gradiente de obstrucción del TSVI tras Valsalva  $\geq 30$  mmHg (criterio necesario para diagnosticar una obstrucción relevante) [12]. Respecto al seguimiento, se necesita una medición ecocardiográfica del gradiente de obstrucción al TSVI (para ajuste de dosis) y del FEVI (por seguridad) basalmente, en las semanas 8 y 12, y a partir de ahí cada 12 semanas, y el tratamiento se debe interrumpir el tratamiento durante 4 semanas si el FEVI <50%, [15], con lo cual la administración y seguimiento sería conveniente que se realizase en centros de referencia para el tratamiento de la MCH.

Una limitación común a los estudios EXPLORER-HCM y VALOR-HCM es que incluyeron a una población muy seleccionada de pacientes con la mayor severidad de obstrucción, dado que tenían que presentar un gradiente máximo del TSVI  $\geq 50$  mmHg en reposo o con provocación (maniobra de Valsalva o post-ejercicio) en el momento del diagnóstico



de MCHo. Dicho parámetro es el factor más importante/limitante en la selección de candidatos [28]. La población de pacientes seleccionados en los ensayos clínicos mencionados, con un gradiente máximo del TSVI > 50 mmHg, corresponde a un porcentaje aproximado del 16% de pacientes con MCH en la práctica habitual [28], con lo cual habría en torno a 66.000 pacientes candidatos al tratamiento con mavacamten en España.

Respecto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes son el mareo (17%), disnea (12%), disfunción sistólica (5%) y el síncope (5%) [15]. La seguridad cardiovascular sigue siendo motivo de preocupación, ya que mavacamten es el primer inhibidor selectivo de la miosina autorizado, no existiendo experiencia previa con dichos medicamentos en cuanto a potenciales efectos nocivos sobre la contractilidad, lo que daría como resultado en fracción de eyección reducida e insuficiencia cardíaca a largo plazo. El solicitante facilitó una discusión extensa al respecto. Se consideró inviable y poco ético realizar un estudio de seguridad cardiovascular frente a placebo, al haber demostrado el mavacamten un beneficio significativo sintomático, funcional y de calidad de vida frente a placebo. Además de la monitorización continua de la seguridad cardiovascular de mavacamten mediante la farmacovigilancia de rutina, existen varios estudios de extensión en curso y dos estudios observacionales no intervencionistas, y además se realizará un metaanálisis para evaluar el perfil de seguridad cardiovascular de mavacamten (incluido como estudio de categoría 3 en el RMP), que incluirá los datos de estudios fase 3 ya realizados (EXPLORER-HCM y VALOR-HCM) [15-19,21,22] y otros dos estudios fase 3, uno ya en marcha en MCH no obstructiva, el nHCM Phase 3 (ODYSSEY-HCM, n=420; NCT05582395), y el estudio planeado de fase 3 "China oHCM" (EXPLORER-CN; n=81) [16,29].

Respecto al posicionamiento en terapéutica, no existen comparaciones directas ni indirectas con los tratamientos actualmente utilizados para la MCHo. El tratamiento médico actual de primera línea para pacientes con MCHo sintomática incluye beta-bloqueantes no vasodilatadores (ej.: propranolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, sotalol), o un calcio-antagonista no dihidropiridínico (verapamil, diltiazem) en caso de contraindicación al uso de beta bloqueantes o como opción alternativa si el paciente ha presentado intolerancia a los beta-bloqueantes o continúa sintomático [3,4]. Dado que en el estudio pivotal EXPLORER-HCM, en el que se basa la autorización, el 92% de los pacientes estaba en tratamiento concomitante con beta-bloqueantes o calcio-antagonistas no dihidropiridínicos, en principio el mavacamten debería considerarse como una opción de tratamiento en pacientes que continúan sintomáticos a pesar de dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico, de acuerdo a la guía más reciente de la ESC [4].

La disopiramida, un antiarrítmico de clase 1A, con efectos inotrópicos negativos, generalmente también se considera (fuera de ficha técnica) en tercera línea para pacientes con MCHo refractarios a la terapia con un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico [4]. El estudio EXPLORER-HCM excluyó a los pacientes en tratamiento con disopiramida, y el estudio VALOR-HCM incluyó un número residual de pacientes tratados con disopiramida, y tampoco hay comparaciones directas entre mavacamten y disopiramida. No obstante, la disopiramida tiene una eficacia modesta en estos pacientes [30] y también efectos secundarios importantes [31], lo que limita el beneficio sintomático. Ninguno de estos fármacos, incluyendo el mavacamten, ha logrado disminuir la tasa de muerte súbita o mejorar la supervivencia. De acuerdo a la guía más reciente de la ESC, mavacamten estaría posicionada como una opción terapéutica en pacientes que continúan sintomáticos a pesar de dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no dihidropiridínico, al mismo nivel de recomendación que la disopiramida [9]. El mavacamten presenta mayor evidencia de eficacia en ensayos clínicos mientras que la disopiramida presenta mayor experiencia de uso en la práctica habitual. Asimismo, la combinación del efecto inhibidor de la miosina cardíaca de mavacamten con el efecto inotrópico negativo de disopiramida podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Ello hace prudente no recomendar su administración conjunta hasta que no dispongamos de más datos al respecto. Tampoco existen datos clínicos del cambio a mavacamten en pacientes que no respondan a disopiramida.



## Conclusión

Mavacamten ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y reducir los síntomas en pacientes con MCHO sintomática en clase funcional II-III de la NYHA.

El estudio pivotal EXPLORER-HCM [15-19] mostró que en el grupo de pacientes tratados con mavacamten se producía una mejoría en la variable principal que combinaba capacidad de ejercicio (pVO<sub>2</sub>) y síntomas (mejora en la clase funcional) (diferencia absoluta 19,4%; NNT = 5), así como en los componentes de la variable principal por separado, en la disnea (escala HCMSQ-SoB), en la calidad de vida (KCCQ-CSS), y en la reducción del gradiente del TSVI en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Respecto al estudio VALOR-HCM [15,16,21,22], en 112 pacientes con MCHO, altamente sintomáticos y candidatos a TRS, la adición de mavacamten al tratamiento médico de base a dosis máximas toleradas redujo significativamente, en un 58,9% (NNT = 1,7), el porcentaje de pacientes con criterios para TRS de acuerdo a las guías tras 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico destaca la ausencia de datos sobre el efecto en variables más duras como la muerte súbita, las arritmias, la insuficiencia cardiaca o la supervivencia global a largo plazo. El medicamento es, en general, bien tolerado, aunque presenta el inconveniente por su mecanismo de acción de aumentar el riesgo de disminución de la FEVI, lo cual requiere un seguimiento estrecho ecocardiográfico a lo largo de todo el periodo de tratamiento. Este efecto adverso es reversible al interrumpir o suspender el fármaco.

Los datos actuales son limitados para posicionar el mavacamten en terapéutica. No obstante, en el estudio pivotal EXPLORER-HCM, en el que se basa la autorización, el 92% de los pacientes estaba ya en tratamiento concomitante con beta-bloqueantes o calcio-antagonistas no hidropiridínicos, con lo cual el mavacamten se añadió a dicho tratamiento y no lo sustituyó. No hay comparaciones directas de mavacamten con betabloqueantes o calcio-antagonistas. Tampoco hay comparaciones directas disponibles frente a disopiramida [31], un antiarrítmico clase IA con efecto ionotrópico negativo que se recomienda en las guías en pacientes que no responden a betabloqueantes o calcio-antagonistas [3,4]. El mavacamten presenta mayor evidencia de eficacia en ensayos clínicos mientras que la disopiramida presenta mayor experiencia de uso en la práctica habitual.

En conclusión, el mavacamten debería considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con MCHO sintomática en clase funcional II-III que no están controlados pese a dosis máximas toleradas de un betabloqueante no vasodilatador o un calcio-antagonista no hidropiridínico (verapamil o diltiazem). El calcio-antagonista se usa en caso de contraindicación a beta-bloqueantes, o como opción alternativa si el paciente ha presentado intolerancia a beta-bloqueantes. En dicho escenario, tanto mavacamten como disopiramida representan una opción de tratamiento, sin que existan comparaciones directas que permitan posicionar de manera preferente a uno frente a la otra [4].

No existe evidencia en los pacientes que no cumplan los siguientes criterios: presentar una FEVI  $\geq 55$  %, un gradiente máximo del TSVI  $\geq 50$  mmHg en reposo o con provocación (maniobra de Valsalva o post-ejercicio), una historia de hipertrofia del VI no filiada ni explicada por otras causas (ej.: hipertensión, estenosis aórtica, enfermedad sistémica), y tener un grosor de la pared del VI  $\geq 15$  mm (o  $\geq 13$  mm en caso de historia familiar de MCH).

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nota: No existen alternativas similares autorizadas en esta indicación. Mavacamten es el primero en su clase de inhibidores de la miosina cardíaca. Mavacamten es el primer tratamiento que trata la condición en vez de los síntomas. En general, en los estudios se ha utilizado mavacamten añadido a betabloqueantes no vasodilatadores (propranolol), y/o a verapamil o diltiazem en caso de contraindicación a beta-bloqueantes o cuando éstos han sido ineficaces.

Si bien no hay ningún otro medicamento actualmente autorizado en esta indicación, en las guías se recomienda añadir disopiramida, un antiarrítmico clase IA con efecto ionotrópico negativo, a betabloqueantes o a verapamil o diltiazem, con el objetivo de mejorar los síntomas en pacientes con obstrucción sintomática del TSVI [3,4]. Por lo tanto, y teniendo en cuenta estos aspectos, se podría considerar la disopiramida como la alternativa más “similar”.

Nombre	Camzyos® (mavacamten) [12]	Dicorynan® (disopiramida) [27]
Presentación	Cápsulas duras que contienen 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten.	Cápsulas duras de 100 mg
Posología	Entre 2,5 mg a 15 mg una vez al día (OD). En metabolizadores pobres del CYP2C19 la dosis de inicio es de 2,5 mg por vía oral una vez al día (OD). En el resto de pacientes (metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultra-rápidos) la dosis de inicio es de 5 mg OD hasta un máximo de 15 mg OD.	300 a 400 mg/día (1 cápsula cada 8 o cada 6 horas)
Indicación aprobada en FT o no	Mavacamten está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática [clase funcional II-III de la “New York Heart Association” (NYHA)] en adultos.	Uso fuera de ficha técnica. Indicaciones autorizadas: - Tratamiento o prevención de alteraciones del ritmo cardíaco. - Taquicardia ventricular. - Arritmias de origen auricular. - Arritmias consecutivas a infarto de miocardio. - Extrasístoles supraventriculares.
Efectos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes son los mareos (17%), disnea* (12%), disfunción sistólica† (5%) y el síncope (5%).  *La disnea ocurrió en el 12,3% de los pacientes con mavacamten y el 8,7% de pacientes en placebo. El 67% de los eventos ocurrieron tras la discontinuación del mavacamten, con una mediana de 2 semanas tras la última dosis.	Cardíacos (no los más frecuentes, pero sí muy importantes): arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes), insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico. Efectos anticolinérgicos dosis-dependiente (los más frecuentes): el más grave es la retención urinaria. Otros: oculares (visión borrosa, diplopía y glaucoma), sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, insomnio, depresión. Raramente: psicosis, alucinaciones visuales y auditivas, hipoglucemia (a veces grave, y relevante en pacientes con insuficiencia renal o hepática)

	<p>†La disfunción sistólica se definió como un FEVI &lt; 50%. En el 56% de los casos fueron asintomáticas. En todos los pacientes se recuperó la FEVI tras la interrupción de mavacamten.</p>	<p>Muy raramente: reacciones anafilácticas, ictericia colestática, agranulocitosis, neutropenia.</p>
<p><b>Utilización de recursos*</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necesidad de genotipado para el CYP2C19 (reducción de dosis o contraindicación en metabolizadores lentos, dependiendo de medicaciones concomitantes).</li> <li>- Medición ecocardiográfica del gradiente de obstrucción al TSVI (para ajuste de dosis) y del FEVI (por seguridad): basalmente, en las semanas 8 y 12, y a partir de ahí cada 12 semanas. Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas si el FEVI &lt; 50%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es aconsejable monitorizar el ECG, especialmente el ancho del complejo QRS, la duración del intervalo QT y las concentraciones plasmáticas, para ajustar la posología.</li> </ul>
<p><b>Conveniencia**</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interacción farmacocinética con inhibidores/inductores del CYP2C19 y del CYP3A4 (aumento de niveles con inhibidores y disminución de niveles con inductores)</li> <li>- Interacción farmacodinámica con fármacos que tengan un efecto ionotrópico negativo.</li> <li>-Contraindicado en hipersensibilidad a la sustancia activa o excipientes; embarazo y lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado; tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes metabolizadores lentos del CYP2C19 o con fenotipo CYP2C19 no estudiado; tratamiento concomitante con la combinación de un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2C19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicado en:</li> <li>- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado sin tratar; Bloqueo de rama asociado con el bloqueo aurículoventricular de primer grado; Bloqueo doble (posterior izquierdo o hemibloqueo anterior y bloqueo de rama derecha); QT largo preexistente; Disfunción grave del nódulo sinusal; Insuficiencia cardíaca grave, excepto si es consecuencia de una arritmia cardíaca; Insuficiencia cardíaca descompensada; Edema agudo de pulmón; Shock cardiogénico; Administración concomitante de otros antiarrítmicos u otros medicamentos que pudiesen provocar arritmias ventriculares y especialmente torsades de pointes; Contracciones ventriculares asintomáticas prematuras sin significación hemodinámica, dado que no está demostrado que la supresión prolongada de dichas contracciones previene la muerte súbita, ni que el tratamiento con este tipo de medicamentos aumente la supervivencia en pacientes con arritmia ventricular; Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, salvo insuficiencia cardíaca secundaria a arritmia cardíaca. En caso de ser necesario administrar disopiramida es necesario un cuidado y vigilancia especiales;</li> <li>- Contraindicada su asociación con otros antiarrítmicos excepto en ciertas situaciones, como por ejemplo con betabloqueantes para cardiopatía isquémica, digoxina y betabloqueantes y verapamilo para el control de la fibrilación auricular.</li> <li>- No recomendada su asociación con otros medicamentos que pudieran causar torsades de pointes, o prolongación del QT</li> </ul>

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.



**Tabla 2.** Análisis jerarquizado de los criterios de valoración primarios compuestos y secundarios del estudio EXPLORER HCM (la medida de resultado primaria fue el porcentaje de pacientes con mejora clínica a la semana 30, definido como la mejora del pVO2 de  $\geq 1,5$  ml/kg/min con mejora en la clase de la NYHA de al menos 1 clase; o mejora de pVO2 en  $\geq 3,0$  ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase NYHA).

	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
<b>Pacientes que alcanzaron la variable principal, semana 30, n (%)</b>	45 (37%)	22 (17%)
Diferencia absoluta, % (IC95%)	19,4 (8,67 a 30,13)	
<b>NNT (IC95%)</b>	5 (3 a 12)	
p-valor	0,0005	
<b>Cambio en gradiente TSVI post ejercicio a la semana 30 vs. basal, mmHg</b>	N = 123	N = 128
Media (DE)	-47 (40)	-10 (30)
Diferencia absoluta* (IC95%)	-35 (-43 a -28)	
p-valor	< 0,0001	
<b>Cambio en pVO2 a la semana 30 vs. basal, mL/kg/min</b>	N = 123	N = 128
Media (DE)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferencia absoluta* (IC95%)	1,4 (0,6 a 2)	
p-valor	< 0,0006	

<b>Pacientes con mejora de la clase funcional NYHA <math>\geq</math> 1 a la semana 30</b>	<b>N = 123</b>	<b>N = 128</b>
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Diferencia absoluta, % (IC95%)	34 (22 a 45)	
<b>NNT (IC95%)</b>	3 (2 a 5)	
p-valor	< 0,0001	
<b>Cambio en el KCCQ-23 CSS† a la semana 30 vs. basal</b>	<b>N = 92</b>	<b>N = 88</b>
Media (DE)	14 (14)	4 (14)
Diferencia absoluta* (IC95%)	9 (5 a 13)	
p-valor	< 0,0001	
Basal	N = 99	N = 97
Media (DE)	71 (16)	71 (19)
<b>Cambio en el HCMSQ SoB domain score‡ a la semana 30 vs. Basal</b>	<b>N = 85</b>	<b>N = 86</b>
Media (DE)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferencia absoluta* (IC95%)	-1,8 (-2,4 a -1,2)	
p-valor	< 0,0001	

Basal	N = 108	N = 109
Media (DE)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

\* Diferencia media de mínimos cuadrados

† KCCQ-23 CSS = “Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score”. El KCCQ-23 CSS deriva del “Total Symptoms Score” (TSS) y el “Physical Limitations” (PL) score del KCCQ-23. El CSS va desde el 0 al 100, de peor a mejor estado de salud.

‡ HCMSQ SoB = “Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath”. El HCMSQ SoB “domain score mide” la frecuencia y severidad de la disnea, y va desde el 0 al 18, de menor a mayor grado de disnea.

IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; HCMSq SoB = TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo; NYHA = “New York Heart Association”; pVO<sub>2</sub> = consumo pico de oxígeno.

## Referencias

1. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379:655-68.
2. Sequeira V, Bertero E, Maack C. Energetic drain driving hypertrophic cardiomyopathy. *FEBS Lett.* 2019; 593:1616-26.
3. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 3022-55.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023; 44: 3503-626.
5. Montijano-Cabrera A, Bouzas-Zubeldía B, Penas-Lado M, McKenna WJ. Estrategias terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. *Rev Esp Cardio.* 2001; 54: 1311-26.
6. Esteve MA, Cánovas SJ, Gimeno JR. Miocardiopatía hipertrófica en 2018: ¿en qué punto estamos?. *Cardiocre.* 2018; 53: 148-51.
7. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1344-54.
8. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation.* 2018; 138: 1387-98.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022; 43: 3997-4126.
10. Gómez-Arriaz I, Barrio-Ollero E, Gómez-Peligros A. Pruebas genéticas en la miocardiopatía hipertrófica: beneficios, limitaciones y aplicaciones en la práctica clínica. *Semergen.* 2018; 44: 485-91.
11. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 896-905.
12. Wells S, Rowin EJ, Boll G, Rastegar H, Wang W, Maron MS, et al. Clinical profile of nonresponders to surgical myectomy with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018; 131:e235–e239.
13. Smith JR, Layrissa V, Medina-Inojosa JR, Berg JD, Ommen SR, Olson TP. Predictors of exercise capacity following septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 :1066-73.
14. Altibi AM, Ghanem F, Zhao Y, Elman M, Cigarroa J, Nazer B, et al. Hospital Procedural Volume and Clinical Outcomes Following Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12: e028693.
15. Camzyos (mavacamten). Ficha Técnica autorizada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231716006/FT\\_1231716006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231716006/FT_1231716006.html) [Fecha de consulta: 8 de octubre de 2023]
16. Camzyos (mavacamten). Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Fecha de consulta: 8 de octubre de 2023]
17. 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: 759-69.
18. Ho CY, Olivetto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020; 13: e006853.
19. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78: 2518-32.
20. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation.* 2021; 143: 606-08.
21. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80: 95-108.



22. Desai MY, Wolski K, Owens A, Naidu SS, Geske JB, Smedira NG, 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: 80-9.
23. Dong T, Nissen S, Ospina S, Desai MY. An evaluation of mavacamten for the treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adults. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2023; 21: 5-13.
24. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: e212–e260.
25. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017; 121: 749-70.
26. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Left atrial volume index predictive of mortality independent of left ventricular geometry in a large clinical cohort with preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 730-7.
27. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e001285.
28. Merino-Merino A, Santos-Sánchez AI, Sánchez-Corral E, García-Sánchez MJ, Gómez-Llorente M, Sánchez-Mata N, et al. Aplicabilidad de mavamtén en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75(Supl 1): 756 [Abstract]
29. Tian Z, Wang F, Jin W, Zhang Q, Zhou J, Yang P, et al. Study design and rationale of EXPLORER-CN: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of mavacamten in Chinese adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ Open.* 2023; 13: e071473.
30. Verlinden NJ, Coons JC. Disopyramide for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pragmatic Reappraisal of an Old Drug. *Pharmacotherapy.* 2015; 35: 1164-72.
31. Ficha Técnica de Dicorynan (disopiramide). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/52549/FT\\_52549.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/52549/FT_52549.pdf) [Fecha de consulta: 30 de junio de 2023]

