

Analiza Kliniczna

Camzyos[®] (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 15 listopada 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	28
1 Cel opracowania.....	29
2 Metodyka	29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	33
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	33
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	33
2.2 Ocena bezpieczeństwa	34
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	34
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	34
2.5 Analiza statystyczna.....	35
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	36
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	43
5 Mawakamten + SoC vs placebo + Soc – badania z randomizacją	45
5.1 Opis metodyki włączonych badań	45
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	62
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	73
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	77
5.4 Skuteczność kliniczna.....	85
5.4.1 Ocena odpowiedzi na leczenie	85
5.4.1.1 Odpowiedź kliniczna	85
5.4.1.2 Całkowita odpowiedź na leczenie.....	88
5.4.2 Objawy niewydolności serca – klasa czynnościowa NYHA	89

5.4.2.1	Poprawa klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1	89
5.4.2.2	Brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej (klasa NYHA I) na końcu obserwacji	90
5.4.3	Ocena hemodynamiczna – gradient drogi odpływu z lewej komory (LVOT)	92
5.4.4	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF).....	101
5.4.5	Możliwość kwalifikacji do procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej	102
5.4.6	Jakość życia	104
5.4.6.1	Liczba pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia	109
5.4.7	Biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca	116
5.4.8	Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET)	118
5.4.9	Parametry morfologiczne i czynnościowe serca w echokardiografii/CMR	120
5.4.9.1	Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI)	120
5.4.9.2	Masa lewej komory serca	123
5.4.9.3	Maksymalna grubość ściany lewej komory serca	124
5.4.9.4	Wskaźnik objętości lewego przedsionka serca (LAVI)	125
5.4.9.5	Szczytowa prędkość fali E (ruch rozkurczowy mięśnia lewej komory)	128
5.4.9.6	Wczesnorozkurczowa rędkość pierścienia mitralnego (E')	129
5.4.9.7	Stosunek prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E')	131
5.4.9.8	Pozostałe parametry oceniane w pojedynczych badaniach	133
5.4.10	Szczegółowe wyniki wybranych podgrup badania EXPLORER-HCM.....	136
5.4.10.1	Wyjściowe stosowanie beta-blokerów.....	136
5.4.10.2	Wyjściowe nadciśnienie tętnicze	139
5.4.10.3	Wiek włączonych pacjentów	142
5.4.10.4	Czas od rozpoznania	143
5.4.11	Faza dodatkowa badania VALOR-HCM.....	145
5.5	Bezpieczeństwo	149
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	150
5.5.2	TEAEs.....	151
5.5.3	TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	153
5.5.4	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	154
5.5.5	Nieciężkie AEs.....	156
5.5.6	Długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu – faza dodatkowa badania VALOR-HCM.....	158

5.6	Długookresowa ocena mawakamtenu – faza wydłużona <i>MAVA-LTE</i>	165
6	Mawakamten – badania bez randomizacji	171
6.1	Opis metodyki włączonych badań	171
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	173
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	173
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	176
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	177
6.4	Skuteczność kliniczna	180
6.5	Bezpieczeństwo	184
6.6	Faza wydłużona badania PIONEER-HCM (PIONEER-OLE)	186
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	191
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	193
9	Badania w toku	196
10	Wyniki	198
11	Dyskusja	214
12	Ograniczenia	222
13	Wnioski końcowe	224
14	Załączniki	225
14.1	Wyniki metaanaliz efektów obliczonych na podstawie surowych danych	225
14.1.1	Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1	225
14.1.2	Gradient w LVOT mierzony po wysiłku	226
14.1.3	Gradient w LVOT mierzony w spoczynku	226
14.1.4	Gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalvy	227
14.1.5	Zmiany LVEF	227
14.1.6	Zmiany LVMI	228
14.1.7	Zmiany LAVI	229
14.1.8	Stosunek prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E')	229
14.2	Wykresy metaanaliz do bezpieczeństwa badań EXPLORER-CN, EXPLORER-HCM i VALOR-HCM 230	
14.3	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	235
14.3.1	Badanie EXPLORER-HCM	235
14.3.2	Badanie EXPLORER-CN	237

14.3.3	Badanie VALOR-HCM	239
14.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	242
14.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	242
14.4.2	Skala Jadad.....	246
14.4.3	Skala NICE	247
14.4.4	Skala NOS.....	247
14.4.5	Skala AMSTAR 2	251
14.4.6	Skala NYHA.....	257
14.4.7	Skala KCCQ.....	258
14.4.8	Skala HCMSQ	258
14.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	260
14.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	262
14.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 264	
14.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	264
14.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	265
14.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	266
14.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	267
14.11.1	Badanie EXPLORER-HCM.....	267
14.11.2	Badanie EXPLORER-CN.....	273
14.11.3	Badanie VALOR-HCM	278
14.11.4	Badanie PIONEER-HCM.....	284
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	290
	Spis Tabel.....	291
	Spis Wykresów.....	294
	Piśmiennictwo	297

Wykaz skrótów

ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologii (z ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACCF	Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (z ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>)
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AF	Migotanie przedsionków (z ang. <i>Atrial Fibrillation</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>American Heart Association</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensyn Receptor Blocker</i>)
ARNI	Antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor</i>)
ARVC	Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (z ang. <i>Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BBs	β-blokery (z ang. <i>Beta-Blockers</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAD	Choroba wieńcowa (z ang. <i>Coronary Artery Disease</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCBs	Blokery kanału wapniowego (z ang. <i>Calcium Channel Blockers</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMR	Rezonans magnetyczny serca (z ang. <i>Cardiac Magnetic Resonance imaging</i>)
CNKI	<i>China National Knowledge Infrastructure</i>
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CPET	Krążeniowo-oddechowy test wysiłkowy (z ang. <i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i>)
CSC	Chińskie Towarzystwo Kardiologii (z ang. <i>Chinese Society of Cardiology</i>)
CSS	Sumaryczna ocena kliniczna (z ang. <i>Clinical Summary Score</i>)
CV%	Współczynnik zmienności (definiowany jako stosunek SD do średniej) (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)

DCM	Kardiomiopatia rozstrzeniowa (z ang. <i>Dilated Cardiomyopathy</i>)
DILI	Polekowe uszkodzenie wątroby (z ang. <i>Drug-Induced Liver Injury</i>)
DIZ	Dizopiramid
E	Prędkość napływu mitralnego (z ang. <i>Mitral Inflow</i>)
E/A	Stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka (z ang. <i>mitral inflow (E/A), the ratio of mitral inflow (E) and the average of septal and lateral early diastolic mitral annular tissue Doppler velocities (average E/e' ratio)</i>)
E/E'	Stosunek maksymalnej prędkości fali biernego napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (ang. <i>ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity</i>)
E'	Prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (z ang. <i>Early Diastolic Mitral Annular Velocity</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Badanie echokardiograficzne
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	Elektrokardiogram (z ang. <i>Electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Zakończenie badania (z ang. <i>End-Of-Study</i>)
EOT	Zakończenie leczenia (z ang. <i>End-Of-Treatment</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji po zakończonym leczeniu (z ang. <i>post-treatment follow-up</i>)
GFR	Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna granica normy
GMR	Stosunek średnich geometrycznych (z ang. <i>Geometric Mean Ratio</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (z ang. <i>Glycated Hemoglobin</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCM	Kardiomiopatia przerostowa (z ang. <i>Hypertrophic Cardiomyopathy</i>)
HCMSQ	Kwestionariusz <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Wirus nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
hs-cTnT	Wysoce czuła troponina sercowa T (z ang. <i>High-Sensitive Cardiac Troponin T</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (z ang. <i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IXRS	Interaktywny system odpowiedzi (z ang. <i>Interactive Response System</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCCQ	Kwestionariusz <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LA	Lewy przedsionek (z ang. <i>Left Atrium</i>)
<i>Lateral</i>	Pomiar wykonywany od strony bocznej
LAVI	Indeks objętości lewego przedsionka (z ang. <i>Left Atrial Volume Index</i>)
LTE	Faza wydłużona badania (z ang. <i>Long-term extension</i>)
LV	Lewa komora serca (z ang. <i>Left Ventricular</i>)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LVMI	Indeks masy lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Mass Index</i>)
LVOT	Droga odpływu lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Outflow Tract</i>)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MAV	Mawakamten
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCS	Mechanicznie wspomaganie krążenia (z ang. <i>Mechanical Circulatory Support</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MET	Równoważnik metaboliczny (z ang. <i>Metabolic Equivalent</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MMRM	Model mieszany dla powtarzanych pomiarów (z ang. <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)
MR	Niedomykalność zastawki mitralnej (z ang. <i>Mitral Regurgitation</i>)
MRA	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (z ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NDHP-CCB	Niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (z ang. <i>Non-dihydropyridine Calcium Channel Blockers</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nHCM	Kardiomiopatia przerostowa bez zawężenia drogi odpływu (z ang. <i>Hypertrophic Non-Obstructive Cardiomyopathy</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
NRS	Skala numeryczna (z ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (z ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
oHCM	Kardiomiopatia przerostowa zawężająca (z ang. <i>Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Całkowity wynik sumaryczny (z ang. <i>Overall Summary score</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
per	Percentyl
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>),
PETCO ₂	Końcowo-wydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (z ang. <i>Partial Pressure Of End-Tidal Carbon Dioxide</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PLS	Sumaryczna ocena ograniczeń fizycznych (z ang. <i>Physical Limitation Score</i>)
PRAC	Komitet np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pVO ₂	Szczytowe zużycie tlenu (z ang. <i>Peak Oxygen Consumption</i>)
QD	Jeden raz dziennie
QoLS	Sumaryczna ocena jakości życia (z ang. <i>Quality of Life score</i>)
QTcF	Odstęp QT skorygowany wg metody Fridericia

QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RA	Prawy przedsionek (z ang. <i>Right Atrium</i>)
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCM	Kardiomiopatia restrykcyjna (z ang. <i>Restrictive Cardiomyopathy</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RER	Współczynnik wymiany oddechowej (z ang. <i>Respiratory Exchange Ratio</i>)
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk Of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RV	Prawa komora serca (z ang. <i>Right Ventricular</i>)
RVSP	Ciśnienie skurczowe prawej komory (z ang. <i>Right Ventricular Systolic Pressure</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAM	Ruch systoliczny przedniego płątka zastawki mitralnej (z ang. <i>Systolic Anterior Motion</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analysis Plan</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SCD	Nagła śmierć sercowa (z ang. <i>Sudden Cardiac Death</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
Septal	Pomiar wykonywany od strony przegrody
SGLT2i	Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor</i>)
SLS	Sumaryczna ocena ograniczeń społecznych (z ang. <i>Social Limitation Score</i>)
SMD	Standaryzowana średnia różnica (z ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)
SOC	Standardowa opieka lekarska (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
SRT	Zabiegi zmniejszające grubość przegrody (z ang. <i>Septal Reduction Therapy</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
TESAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Serious Adverse Event</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TK	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
TR	Maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (z ang. <i>Maximum Tricuspid Regurgitation Velocity</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TSS	Sumaryczna ocena objawów (z ang. <i>Total Symptom Score</i>)
TTE	Echokardiografia przezklatkowa (z ang. <i>transthoracic echocardiography</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone

UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VCO ₂	Wydalenie dwutlenku węgla (z ang. <i>Carbon Dioxide Output</i>)
VE	Wentylacja minutowa (z ang. <i>Minute Ventilation</i>)
V _E /VCO ₂	Stosunek minutowej wentylacji do produkcji dwutlenku węgla (z ang. <i>Minute Ventilation To Carbon Dioxide Production</i>)
VO ₂	Zużycie tlenu (z ang. <i>Oxygen Consumption</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Camzyos (mawakamten) w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, pomimo stosowania leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwskazania do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ i powyżej oraz gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration:

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych z meta-analizą) dotyczących oceny mawakamtenu w docelowej populacji w postaci syntezy ilościowej danych z włączonych prób pierwotnych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii mawakamtenu włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** wiek ≥ 18 lat; rozpoznana, objawowa kardiomiopatia przerostowa zawężająca (oHCM) spełniająca następujące kryteria:
 - klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);
 - frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$;
 - gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji;
 - stosowanie leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwskazania do tych terapii;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** mawakamten (MAV) \pm najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC), dawkowany zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Camzyos;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC), obejmujące co najmniej beta-blokery (BBs) lub blokery kanału wapniowego (CCBs) \pm placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - **skuteczność kliniczna:**
 - ocena zaburzeń hemodynamicznych/czynnościowych i morfologicznych serca (gradient LVOT, LVEF, inne parametry w ocenie echokardiograficznej i CMR)

- ciężkość objawów (klasa czynnościowa NYHA)
- wydolność wysiłkowa w testach spiroergometrycznych
- konieczność leczenia inwazyjnego
- odpowiedź na leczenie – zdefiniowana poprawa w prostych oraz złożonych punktów końcowych obejmujących ocenę objawów, wydolności wysiłkowej, zaburzeń hemodynamicznych lub konieczności leczenia inwazyjnego
- biomarkery związane z niewydolnością i uszkodzeniem serca
- przeżycie całkowite
- jakość życia
- bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej (*peer review*) oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono

także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 4 przeglądy systematyczne: *Ismayl 2023*, *Memon 2023*, *Mi 2023* oraz *Rabiee Rad 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej terapii MAV+SoC.

Mawakamten + SoC vs placebo + Soc – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące mawakamten (MAV) z placebo (PBO), dodane do standardowej terapii (SoC), u dorosłych chorych z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*): *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*.

EXPLORER-HCM przeprowadzono w ośrodkach klinicznych w Ameryce Północnej i Europie (w tym 2 w Polsce), *VALOR-HCM* na terenie USA, natomiast *EXPLORER-CN* prowadzone było wyłącznie w Chinach. Badania *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* finansowane były przez MyoKardia, natomiast sponsorem *EXPLORER-CN* była firma Shanghai LianBio Development Co Ltd.

Leczenie oceniano w populacji chorych z objawową kardiomiopatią przerostową w klasach NYHA II-III (w badaniu *VALOR-HCM* dopuszczano także klasę IV, ale ostatecznie włączono tylko jednego takiego pacjenta), pomimo stosowania najlepszego leczenia standardowego,

obejmującego co najmniej leczenie beta-blokerami (BB) lub blokerami kanału wapniowego (CCB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF $\geq 55\%$ (w badaniu *VALOR-HCM* $\geq 60\%$) i gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg po prowokacji lub po próbie wysiłkowej. Populacja jest reprezentatywna dla populacji, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego. W badaniu *VALOR-HCM* oceniano chorych w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym, kwalifikujących się do miektomii przegrody międzykomorowej lub ablacji alkoholowej przegrody międzykomorowej (zabiegi SRT), z ciężkimi objawami oHCM, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków. W badaniu tym oceniano wpływ mawakamtenu na poprawę stanu klinicznego i ograniczenie konieczności stosowania zabiegów inwazyjnych.

W analizowanych badaniach klinicznych pacjenci kontynuowali dotychczasowe SoC, które w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obejmowało beta blokery (BB) lub blokery kanału wapniowego (CCB) w monoterapii w stabilnych dawkach. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM* w ramach standardowej terapii stosowano beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizonipiramid w maksymalnych tolerowanych dawkach, w monoterapii lub skojarzeniach (wybór terapii przez badacza, zgodnie z wytycznymi leczenia HCM).

Ogółem w badaniach uczestniczyło 444 chorych na oHCM – 233 otrzymywało mawakamten, a 211 placebo. Średni wiek ocenianej w badaniach populacji był podobny, wynosił około 60 lat, nieco niższy był w badaniu *EXPLORER-CN* – ok. 50 lat. Proporcja płci była różna w zależności od badania – w *EXPLORER-HCM* więcej było kobiet (59,4%), w *EXPLORER-CN* włączono więcej mężczyzn (71,6%), zaś w *VALOR-HCM* stosunek

płci był bliski 1:1. W badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obecna była populacja z mniejszym nasileniem objawów, gdzie większość (>70%) stanowili chorzy z II klasą czynnościową NYHA, czyli z niewielkim upośledzeniem aktywności. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM*, gdzie włączano pacjentów wykazujących kryteria kwalifikacji do zabiegów inwazyjnych, ponad 90% chorych miało znacznie ograniczoną aktywność, z objawami przy małych wysiłkach – III klasa czynnościowa NYHA. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła 74-77% w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* i ok. 68% w *VALOR-HCM*. Średni gradient LVOT w spoczynku wynosił około 50 mmHg w badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*, a w *EXPLORER-CN* powyżej 70 mmHg. Natomiast wartości te były większe po próbie Valsalvy (powyżej 70 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* i około 100 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-CN*) oraz po wysiłku – powyżej 80 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad, a ryzyko występowania błędu systematycznego oceniono na niskie przy użyciu narzędzia RoB2.

Ocenę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W praktyce wszyscy (*EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*) lub prawie wszyscy (100% w grupie MAV i 98,2% w grupie PBO badania *VALOR-HCM*) chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisaną interwencję, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiadała klasycznie definiowanej populacji ITT. W analizowanych badaniach niewielki odsetek pacjentów zakończył przedwcześnie leczenie – poniżej 5% w badaniach *EXPLORER-*

HCM i VALOR-HCM, oraz 7,4% (w grupie PBO) w badaniu EXPLORER-CN.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź kliniczna (złożony punkt końcowy)

oceniwana tylko w badaniu EXPLORER-HCM, zdefiniowana została jako uzyskanie poprawy **wydolności wysiłkowej** $pVO_2 \geq 1,5$ ml/kg/min oraz **poprawy objawów** o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, lub uzyskanie poprawy $pVO_2 \geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA.

Pacjenci, u których do standardowej terapii dodano leczenie mawakamtenem uzyskiwali istotnie ponad 2-krotnie częściej kliniczną odpowiedź na leczenie, niż leczeni standardowo: 36,6% vs 17,2%, **RB = 2,13 (95% CI: 1,36; 3,32), p = 0,0009, NNT = 6 (95% CI: 4; 12)**. Wyniki te były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach. Odnotowano również istotne różnice na korzyść mawakamtenu w każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego.

Całkowita odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako **brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej** (NYHA I) oraz gradient LVOT < 30 mmHg (oznaczający **brak cech zawężenia drogi odpływu**) we wszystkich kategoriach pomiaru (spoczynkowy, po wysiłku, po próbie Valsalvy). W badaniu EXPLORER-HCM istotnie, blisko 35-krotnie więcej chorych leczonych MAV+SoC uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, w porównaniu do PBO+SoB: 27,4% vs 0,8%, **RB = 34,46 (95% CI: 4,78; 248,20), p = 0,0004, NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**. W próbie EXPLORER-CN (gdzie ocenę LVOT wykonano tylko w spoczynku oraz po próbie Valsalvy) również obserwowano większy odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią w grupie MAV+SoC: 25,9% vs 3,7%, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej (w

badaniu ocenie poddano 3-krotnie mniej pacjentów niż w EXPLORER-HCM).

Poprawa objawów niewydolności serca (klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1) oceniana była we wszystkich 3 badaniach RCT i w każdym z nich obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów z tym punktem końcowym w grupie mawakamtenu. Wykonana metaanaliza wskazuje na ponad 2-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa poprawy objawów w grupie MAV+SoC: **RB = 2,44 (95% CI: 1,90; 3,13), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**.

Odsetek pacjentów wykazujących **brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej (klasa NYHA I)** na końcu obserwacji był istotnie wyższy po zastosowaniu MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC w obu badaniach, gdzie oceniano ten punkt końcowy: EXPLORER-HCM: **RB = 2,35 (95% CI: 1,61; 3,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001** i EXPLORER-CN: **RB = 12,00 (95% CI: 1,71; 84,03), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0123**. Wykonana metaanaliza wskazuje na blisko trzykrotne zwiększenie prawdopodobieństwa braku ograniczeń w wydolności wysiłkowej w grupie MAV+SoC: **RB = 2,81 (95% CI: 1,92; 4,12), p < 0,0001; NNT = 4 (95% CI: 3; 5)**.

Ocena hemodynamiczna – gradient LVOT mierzono spoczynkowo, a także po wysiłku fizycznym oraz po wykonaniu przez pacjenta próby Valsalvy. Gradient wskazuje na ciężkość zawężenia drogi odpływu z lewej komory serca. Na podstawie metaanalizy wyników dwóch badań (EXPLORER-HCM i VALOR-HCM) wykazano, że dodanie mawakamtenu do SoC wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie wartości **gradientu LVOT mierzonego po wysiłku: -36,12 mmHg (95% CI: -42,33; -29,90), p < 0,0001** (dodatkowo w badaniu EXPLORER-HCM wyniki były spójne i istotne statystycznie we wszystkich wyróżnionych podgrupach); **gradientu LVOT mierzonego w spoczynku** (metaanaliza EXPLORER-

CN i VALOR-HCM): **-51,71 mmHg (95% CI: -64,73; -38,69), $p < 0,0001$** ; a także **gradientu LVOT mierzonego po próbie Valsalvy** (metaanaliza EPLORER-CN i VALOR-HCM): **-57,44 mmHg (95% CI: -79,48; -35,40), $p < 0,0001$** (dodatkowo w badaniu EPLORER-CN wyniki były spójne w wyróżnionych podgrupach).

Odsetek pacjentów uzyskujących gradient LVOT <30 mmHg (brak cech hemodynamicznych zwężenia drogi odpływu) oceniano w EPLORER-HCM po wysiłku, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne, 8-krotnie wyższe w grupie MAV+SoC: 56,6% vs 7,0%, **RB = 8,07 (95% CI: 4,06; 16,05), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 3)**. Podobnie, istotne wyniki odnotowano w badaniu EPLORER-CN po próbie Valsalva: 48,2% vs 3,7%, **RB = 13,00 (95% CI: 1,86; 90,75), $p = 0,0097$, NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**.

Odsetek pacjentów uzyskujących gradient LVOT <50 mmHg (wartością progową dla leczenia inwazyjnego) podobnie oceniano w EPLORER-HCM po wysiłku, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne, 3,5-krotnie wyższe w grupie MAV+SoC: 74,3% vs 20,8%, **RB = 3,58 (95% CI: 2,42; 5,28), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**. Również istotne wyniki odnotowano w badaniu EPLORER-CN po próbie Valsalva: 59,3% vs 7,4%, **RB = 8,00 (95% CI: 2,07; 30,91), $p = 0,0026$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**.

Fracja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF). Mavakamten, inhibitor miozyny, zmniejsza LVEF, w przypadku wystąpienia cech przejściowej dysfunkcji skurczowej konieczna jest redukcja dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia. Zmiany LVEF oceniano we wszystkich trzech badaniach RCT. W badaniach obserwowano niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie LVEF, wynoszące od -4 do -6 p.p. Wyjątek stanowiło badanie EPLORER-CN, w którym

obserwowano wzrost LVEF, ale w obu grupach był on podobny i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotne statystycznie zmniejszenie LVEF: **-2,71 punktu procentowego (95% CI: -5,07; -0,36), $p = 0,0240$** , większe w grupie MAV+SoC względem PBO+SoC.

Możliwość kwalifikacji do procedury inwazyjnego zmniejszenia przegrody międzykomorowej (SRT) lub decyzja pacjenta o wykonaniu procedury SRT była głównym złożonym punktem końcowym ocenianym w badaniu VALOR-HCM. Po 16 tygodniach terapii MAV+SoC istotnie zmniejszała ryzyko tego punktu końcowego: 17,9% vs 76,8%, **RR = 0,23 (95% CI: 0,13; 0,42), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**.

Jakość życia. Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Ocena kliniczna KCCQ (KCCQ-CSS, Clinical Summary Score) obejmuje ocenę dwóch domen: objawów oraz ograniczeń fizycznych. Pacjenci wypełniali kwestionariusz, odpowiadali na 23 pytania oceniające częstość i nasilenie objawów typowych dla niewydolności serca, występujących w ciągu ostatnich 2 tygodni, ograniczenia fizyczne i społeczne związane z występowaniem objawów oraz ich wpływ na jakość życia, możliwe było uzyskanie wyniku od 0 do 100, gdzie 100 punktów oznacza najlepszą jakość życia. MCID dla tego kwestionariusza wynosi 5 punktów.

We wszystkich badaniach odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku KCCQ-CSS w grupie MAV+SoC względem PBO+SoC, którą potwierdzono w przeprowadzonej metaanalizie: **MD = 9,28 (95% CI: 6,35; 12,21), $p < 0,0000$** . Wszystkie odnotowane zmiany były również istotne klinicznie (przekroczony próg MCID = 5).

W badaniu *EXPLORER-HCM* jakość życia oceniano również z wykorzystaniem następujących kwestionariuszy: EQ-5D-5L, KCCQ (wynik całkowity i ocena poszczególnych domen) oraz HCMSQ-SoB (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*). W badaniu tym wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę w zakresie wszystkich składowych kwestionariusza KCCQ: całkowitego sumarycznego wyniku (OS), oceny klinicznej (CSS), oceny objawów (TSS), oceny ograniczeń fizycznych (PLS), oceny ograniczeń społecznych (SLS), oceny jakości życia (QoLS). W badaniu *VALOR-HCM* przedstawiono średnie poszczególnych składowych kwestionariusza KCCQ na początku badania oraz po 16 tygodniach leczenia. W grupie MAV+SoC wykazano istotne statystycznie zwiększenie wyników wszystkich składowych (co oznacza poprawę stanu pacjentów), natomiast w grupie PBO+SoC obserwowane zmiany były niewielkie i nieistotne statystycznie.

Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 5 pkt.) była istotnie statystycznie większa w grupie MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3;6)** [metaanaliza danych z badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*]. Również prawdopodobieństwo co najmniej umiarkowanej poprawy klinicznej (≥ 10 pkt.) było znamienne wyższe w grupie mawakamtenu: **RB = 1,77 (95% CI: 1,34; 2,35), $p = 0,00016$, NNT = 6 (95% CI: 3;20)**, podobnie jak co najmniej dużej poprawy (≥ 20 pkt.): **RB = 3,13 (95% CI: 1,87; 5,24), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3;7)**.

Kwestionariusz HCMSQ to narzędzie zaprojektowane w celu oceny jakości życia i obciążenia objawami klinicznymi pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w którym uwzględnione

zostało występowanie objawów typowych dla HCM, podzielonych na cztery domeny: duszność, zmęczenie, objawy sercowo-naczyniowe (w tym ból klatki piersiowej, uczucia kołatania serca) i omdlenia. Niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Punktem końcowym analizowanym w badaniu *EXPLORER-HCM* była średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza HCMSQ oceniającej występowanie duszności (HCMSQ-SoB, *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*). W grupie MAV+SoC odnotowano istotnie większą poprawę niż w grupie kontrolnej – średnia różnica zmian wyniku HCMSQ-SoB między grupami wyniosła **MD = -1,8 (95% CI: -2,4; -1,2), $p < 0,0001$** , wskazując na większą poprawę w zakresie jakości życia i odczuwania duszności podczas leczenia mawakamtenem.

Kwestionariusz **EQ-5D-5L** składa się z części opisowej oraz z wizualnej skali analogowej (**EQ-VAS**). W części opisowej oceniano 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu oraz odczuwanie niepokoju/przygnębienia, wynik prezentowano jako indeks EQ-5D-5L wynoszący od 0 do 1, gdzie 1 oznaczał pełne zdrowie. Kwestionariusz EQ-VAS polegał na samodzielnej ocenie ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta w skali od 0 do 100 (gdzie 100 oznaczał najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D-5L występującą po 30 tygodniach leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **EQ-5D-5L indeks: MD = 0,075 (95% CI: 0,028; 0,122), $p = 0,002$; EQ-VAS: MD = 7,8 (95% CI: 2,0; 13,6), $p = 0,009$** .

Biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca. We wszystkich badaniach oceniano zmiany stężenia dwóch istotnych biomarkerów

kardiologicznych: n-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz sercowej troponiny, predyktorów zdarzeń sercowo-naczyniowymi, niewydolności serca i zgonów. Pacjenci otrzymujący MAV+SoC mieli ogólnie większe obniżenie stężenia ocenianych biomarkerów (poprawę), niż pacjenci otrzymujący jedynie SoC. Stosunek średniej geometrycznej zmiany stężenia NT-proBNP oraz zmiany stężenia sercowej troponiny w grupie MAV+SoC w porównaniu do grupy SoC były istotnie statystycznie w każdym z rozpatrywanych badań, wskazując na korzystny efekt mawakamtenu. Wyniki metaanaliz danych (metodą odwrotnych wariancji) potwierdziły istotność efektu: stosunek średnich geometrycznych (GMR) zmian wyniósł **0,23 ng/l (95% CI: 0,16; 0,33), p < 0,0001** dla stężenia NT-proBNP i **0,47 ng/l (95% CI: 0,34; 0,67), p < 0,0001** dla stężenia sercowej troponiny.

Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET). Poza oceną parametru pV_{O_2} (szczytowe pochłanianie tlenu), który wchodził w skład złożonego głównego punktu końcowego ocenianego w badaniu *EXPLORER-HCM*, w badaniu tym oceniono również szereg innych parametrów mierzonych w trakcie wysiłku fizycznego (CPET - *cardiopulmonary exercise testing*). Poszczególne parametry oceniano w szczytowym wysiłku (*peak exercise*) lub poza szczytowym wysiłkiem (*non-peak exercise, submaximal exercise*). W grupie MAV+SoC obserwowano istotną poprawę ocenianych parametrów mierzonych w szczytowym wysiłku oraz w ocenie parametrów mierzonych poza szczytem wysiłku fizycznego, w porównaniu z PBO+SoC.

Parametry morfologiczne i czynnościowe serca w echokardiografii/CMR. W każdym z badań wykazano istotne zmniejszenie **wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI)** po zastosowaniu mawakamtenu w zakresie od -6,5 do -30,80

g/m^2 , co wskazywało na zmniejszenie masy lewej komory serca, a tym samym poprawę objawów przerostu mięśnia sercowego. W metaanalizie potwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść mawakamtenu: **-17,04 g/m^2 (95% CI: -29,24; -4,85), p = 0,0062** (przy wykorzystaniu po stronie badania *EXPLORER-HCM* oceny CMR); **-16,66 g/m^2 (95% CI: -26,88; -6,45), p = 0,0014** (ocena echokardiograficzna w *EXPLORER-HCM*). **Masę lewej komory serca** przedstawiono w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*. W obu obserwowano jej istotne zmniejszenie (korzystny efekt) po wprowadzeniu terapii mawakamtenem: **-41,00 g (95% CI: -63,18; -18,82), p = 0,0003** [metaanaliza danych z obu badań metodą odwrotnych wariancji]. **Maksymalna grubość ściany lewej komory serca** oceniana była w dwóch badaniach: *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*. W obu analizowanych badaniach odnotowano jej istotne zmniejszenie (korzystny efekt) po zastosowaniu mawakamtenu, w porównaniu ze standardową terapią: **-3,11 mm (95% CI: -4,02; -2,21), p < 0,0001** [metaanaliza danych z obu badań metodą odwrotnych wariancji]. Zmiany **wskaźnika objętości lewego przedsionka serca (LAVI)**, czyli objętości lewego przedsionka standaryzowanej względem powierzchni ciała – przedstawiono w każdym z ocenianych badań. Parametr LAVI jest jednym z markerów czynności rozkurczowej serca i jego zmniejszenie wyraża poprawę objawów przerostowej niewydolności serca. W analizowanych badaniach obserwowano istotnie większe zmniejszenie wartości tego parametru w grupie stosującej oprócz standardowego leczenia mawakamten, w porównaniu ze standardowym leczeniem, zarówno gdy rozpatrywano maksymalny pomiar tego parametru, jak i ogólną zmianę. Dla oceny maksymalnego LAVI, w metaanalizie (metoda odwrotnych wariancji na podstawie wyników badań *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*) różnica między grupami wyniosła: **-12,79 ml/m^2 (95%**

CI: -17,52; -8,07), $p < 0,0001$. Natomiast dla ogólnego wskaźnika LAVI wynik metaanalizy wyniósł: -6,10 ml/m² (95% CI: -9,12; -3,07), $p = 0,0681$ (metoda odwrotnych wariacji na podstawie wyników badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*). Również parametry związane z pomiarem prędkości napływu mitralnego E oraz prędkości ruchu pierścienia mitralnego (E') wskazywały na istotną poprawę – w szczególności, stosunek parametrów E/E' wskazywał na istotną poprawę czynności serca i dla opisywanego parametru w pomiarze od strony ściany bocznej komory serca (*lateral*) różnice pomiędzy grupami wyniosły -3,62 (95% CI: -4,55; -2,70), $p < 0,0001$, natomiast w pomiarze od strony przegrody (*septal*): -3,47 (95% CI: -4,63; -2,31); $p < 0,0001$. (metaanalizy odpowiednio odwrotnych wariacji oraz na podstawie surowych danych z badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*).

Pozostałe parametry określające czynność serca oceniane były w pojedynczych badaniach i obserwowane dla nich różnice względem grupy kontrolnej wskazywały na poprawę czynności skurczowej lewej komory serca po dodaniu mawakamtenu do SoC, w porównaniu z samym SoC i większości przypadków obserwowany efekt był znamieny statystycznie.

Wyniki w podgrupach badania *EXPLORER-HCM*.

W badaniu *EXPLORER-HCM* wykonano dodatkowe analizy wyników ocenianych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania beta-blokerów (tak vs nie) oraz pod względem wyjściowego ciśnienia tętniczego (stwierdzone nadciśnienie vs nie stwierdzone). Wyniki w podgrupach były spójne i potwierdziły istotną skuteczność kliniczną mawakamtenu dodanego do SoC. Obserwowano mniejszą poprawę po zastosowaniu mawakamtenu w szczytowym pochłanianiu tlenu (pVO₂) u chorych stosujących

wyjściowo beta-blokerzy (różnica względem SoC 1,04 [95% CI: 0,12; 1,95] ml/kg/min) w porównaniu z chorymi nie stosującymi takiego leczenia (2,69 [95% CI: 1,29; 4,09] ml/kg/min), jednak zmiany w parametrach niezależnych od tętna (tempo zmian VE/VCO₂) nie były zależne od wyjściowego stosowania beta-blokerów. Podobnie, poprawa w gradiencie LVOT mierzonym po wysiłku nie zależała od wyjściowego stosowania beta-blokerów: -37,9 (95% CI: -48,0; -27,9) mmHg u pacjentów stosujących beta-blokerzy oraz -33,5 (95% CI: -53,6; -13,3) mmHg u pacjentów nie stosujących beta-blokerów (MAV+SoC vs SoC). Również poprawa obserwowana po zastosowaniu mawakamtenu w parametrach takich jak odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasyfikacji NYHA o przynajmniej 1, wynik kwestionariusza KCCQ oraz zmiany stężenia NT-proBNP była niezależna od wyjściowego stosowania beta-blokerów. W analizie pod względem obecności nadciśnienia tętniczego w większości przypadków odnotowano podobną (istotną) skuteczność mawakamtenu stosowanego wraz ze standardowym leczeniem, w porównaniu do standardowego leczenia, niezależnie od wyjściowej obecności nadciśnienia tętniczego. Jedynie w przypadku punktu końcowego definiowanego jako poprawa pVO₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, wśród chorych z obecnym wyjściowo nadciśnieniem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (różnica w odsetkach raportowana przez autorów 6,50 [95% CI: -5,70; 18,70]), podczas gdy w grupie bez obecnego nadciśnienia tętniczego efekt był znacznie wyższy liczbowo oraz istotny statystycznie: różnica w odsetkach raportowana przez autorów 18,60 (95% CI: 4,90; 32,20). W większości punktów końcowych

różnice były istotne statystycznie względem grupy SoC, na korzyść mawakamtenu.

Niezależnie od wieku pacjenta (≤ 60 lub > 60 lat) lub czasu trwania oHCM (≤ 5 lub > 5 lat), we wszystkich analizowanych punktach końcowych obserwowano podobną poprawę u pacjentów leczonych mawakamtenem dodanym do SoC, istotnie większą w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W badaniu tym obserwowana odpowiedź kliniczna na mawakamten, w tym poprawa stanu funkcjonalnego, jakości życia i gradientu LVOT, była podobna u pacjentów w starszym wieku lub o dłuższym czasie trwania diagnozy.

Faza dodatkowa badania VALOR-HCM. Po okresie 16 tygodni leczenia mawakamtenem i placebo w ramach fazy podwójnie zaślepionej chory wyjściowo przydzieleni do grupy placebo mieli zmienianą interwencję (*crossover*) na mawakamten w dawce 5 mg (następnie stosowano dopasowywanie dawki leku zgodnie z założeniami protokołu), natomiast pacjenci wyjściowo przydzieleni do mawakamtenu kontynuowali ten lek w dawce, którą otrzymywali w 16 tygodniu (kontynuowano oceny co 4 tygodnie, celem dostosowania dawki). Względem wszystkich pacjentów i całego personelu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji, dawki mawakamtenu i wyników echokardiograficznych do 32 tygodnia. Po 32 tygodniu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji i dawki mawakamtenu, ale dostosowanie dawki opierało się na lokalnych pomiarach LVEF i gradientach LVOT. Wyniki fazy LTE prezentują dane dla 56 tygodni leczenia mawakamtenem pacjentów wyjściowo przydzielonych do tego leku i 40 tygodni ekspozycji u chorych wyjściowo leczonych placebo, a rozpoczynających terapię mawakamtenem w 16 tygodniu badania. Spośród 112 pacjentów obserwowanych w fazie kontrolowanej

placebo (tygodnie 0-16), 108 kwalifikowało się do oceny w 32 i 56 tygodniu – wszyscy chorzy z wyjściowej grupy MAV-SoC ($N = 56$) i $N = 52$ chorych wyjściowo z grupy PBO+SoC. Spośród 4 wykluczonych pacjentów, 2 miało wykonaną procedurę SRT w trakcie pierwszych 16 tygodni, a 2 pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie.

W 56 tygodniu obserwowany wcześniej efekt terapeutyczny utrzymywał się, jedynie 6 pacjentów (5,6%) poddano SRT, a 96 (89%) pozostało w długoterminowej fazie LTE. Spośród 39 pacjentów w grupie placebo, którzy kwalifikowali się do SRT w 16 tygodniu, tylko 4 kwalifikowało się do SRT po zmianie na mawakamten. Spośród 8 pacjentów wyjściowo z grupy mawakamtenu, którzy kwalifikowali się do SRT w 16 tygodniu, tylko 1 kwalifikował się do tej procedury w 56 tygodniu. Wyniki te sugerują silną preferencję pacjentów do leczenia zachowawczego nad procedurami inwazyjnymi.

W obu grupach wykazano trwałą poprawę spoczynkowego i prowokowanego (po próbie Valsalvy i po wysiłku) gradientu LVOT, klasy czynnościowej NYHA, biomarkerów niewydolności, parametrów hemodynamicznych i morfologicznych serca (E/e' , wskaźnika masy LV, objętości lewego przedsionka) i kliniczną poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza KCCQ-23-CSS w 56. tygodniu. Około 93% pacjentów z grupy leczonej mawakamtenem od początku wykazała poprawę w klasie NYHA ≥ 1 , a 43,6% wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z wynikami po 16 tygodniu, gdzie odsetki te wynosiły odpowiednio 62,5% i 26,8%. Po 40-tygodniowej ekspozycji na mawakamten 73% pacjentów z grupy wyjściowo otrzymującej placebo wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 1 , a 35% wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 2 po przejściu na mawakamten. Wyniki te wskazują

na widoczne korzyści ze zmniejszonego gradientu LVOT i (lub) efektu lusitropowego mawakamtenu, czyli przyspieszenia rozkurczu mięśnia sercowego.

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w poszczególnych punktach czasowych prób *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020), *EXPLORER-CN* (Tian 2023a) i *VALOR-HCM* (Desai 2022 i Desai 2023), a gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy uwzględniając najdłuższy okres obserwacji (przed *cross-over* w próbie *VALOR-HCM*).

Ogólne kategorie AEs. W żadnym przypadku – jakiegokolwiek TEAEs, ciężkie AEs, TEAEs związane z prowadzonym leczeniem i ≥ 1 AEs specjalnego zainteresowania – nie odnotowano istotnych różnic między MAV, a PBO. Dodatkowo w badaniach *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami pod względem oceny parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych oraz parametrów elektrokardiograficznych.

TEAEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo. Najczęstszymi przypadkami TEAEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia były: COVID-19, kołatania serca, zakażenia górnych dróg oddechowych i migotanie przedsionków.

TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia. Nie odnotowano istotnych różnic między MAV, a PBO w ocenie migotania przedsionków i kardiomiopatii indukowanej przez stres w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Ciężkie (*serious*) AEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo. W badaniu *EXPLORER-CN* żadne ciężkie AEs nie doprowadziło do przerwania terapii, zakończenia leczenia, wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu oraz

zgonu. Z kolei w badaniu *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie odnotowano przypadku ciężkiej niewydolności serca.

Nieciężkie AEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między MAV, a grupą kontrolną.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu w badaniu *VALOR-HCM*.

W publikacji Desai 2023 przedstawiono dodatkowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę zastosowanie *crossover* w 16 tyg. i przejście chorych z grupy PBO na leczenie MAV. Przedstawiono informacje o jakichkolwiek TEAEs odnotowanych w 32. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Najczęstszymi sercowo-naczyniowymi TEAEs były kołatania serca (odpowiednio 10,7% i 5,8% pacjentów) i migotanie przedsionków (odpowiednio 8,9% i 5,8% chorych), natomiast wśród innych TEAEs zmęczenie (odpowiednio 12,5% i 3,8% pacjentów) i zawroty głowy (odpowiednio 8,9% i 9,6% chorych). Z kolei ciężkie (*serious*) TEAEs stwierdzono u odpowiednio 3,6% chorych leczonych wyjściowo MAV i 7,7% pacjentów, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.

Co więcej autorzy publikacji Desai 2023 podali, że w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo mawakamten nie stwierdzono klinicznie istotnej redukcji w średniej LVEF, wskaźniku objętości wyrzutowej LV oraz objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej LV w 32. tyg. w odniesieniu do wartości wyjściowej. Podobnie było w grupie PBO, która przeszła na terapię MAV nie odnotowano klinicznie istotnego zmniejszenia w średniej LVEF, wskaźnika objętości wyrzutowej LV oraz wymiarów LV w 32. tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej. U 9 pacjentów (w tym 7 [12,5%] z grupy wyjściowego leczenia MAV i 2 [3,8%] z grupy *crossover*)

konieczne było czasowe przerwanie terapii z uwagi na wartość LVEF w przedziale $>30\%$ i $<50\%$ (mediana wyniosła 45% , zakres: $38-49\%$). Nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub częstoskurczu komorowego, w przypadku których konieczna byłaby defibrylacja.

W publikacji *Desai 2023a* podano natomiast dane o poszczególnych TEAEs odnotowanych w 56. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Co najmniej jedno ciężkie TEAEs stwierdzono odpowiednio u $7,1\%$ i $11,5\%$ chorych. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) TEAEs były migotanie przedsionków ($2,8\%$) i reakcje w miejscu podania leku ($1,9\%$).

Podano też informacje na temat odsetka chorych kończących terapię z uwagi na LVEF $<30\%$ bądź dwa następujące po sobie pomiary tego parametru, które wynosiły $<50\%$, pomimo redukcji dawki MAV do $2,5$ mg, z jednym przerwaniem terapii z powodu LVEF w zakresie $>30\%$ i $<50\%$, z jakimkolwiek pomiarem LVEF $<50\%$, ze zgonem sercowym i z hospitalizacją z powodu niewydolności serca – większość odnotowanych zdarzeń był częstsza w grupie *crossover*, z wyjątkiem przerwania terapii z powodu LVEF w zakresie $>30\%$ i $<50\%$ i jakimkolwiek pomiaru LVEF $<50\%$. Do 56 tyg. w badaniu *VALOR-HCM* nie stwierdzono żadnych przypadków częstoskurczu komorowego wymagającego defibrylacji.

Długookresowa ocena mawakamtenu – faza wydłużona MAVA-LTE

Do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie *MAVERICK-HCM* (nie włączone do niniejszej analizy, ocenianą populację stanowili pacjenci z HCM niezawężającą) lub badanie *EXPLORER-HCM*. W obrębie MAVA-LTE wyróżniono kohortę *EXPLORER-LTE*, do której włączano pacjentów po ukończeniu próby

EXPLORER-HCM. Całkowity czas trwania zaplanowano na 5 lat. Po przerwie w stosowaniu mawakamtenu występującej w okresie pomiędzy badaniami, chorzy rozpoczynali leczenie MAV od dawki początkowej 5 mg raz dziennie. Następnie, dopuszczano zmiany dawkowania na podobnych zasadach jak w badaniu *EXPLORER-HCM*. Częściowe wyniki dla kohorty *EXPLORER-LTE* odnaleziono w dwóch doniesieniach konferencyjnych: *Rader 2021* oraz *Saberi 2023*.

Po 24 tygodniach leczenia MAV odnotowano zmniejszenie średniej wartości gradientu LVOT w spoczynku ($-23,3$ mmHg) oraz po prowokacji ($-31,8$ mmHg), które utrzymywało się w dłuższym okresie obserwacji (w spoczynku: $-27,4$ mmHg, po próbie Valsalvy: $-45,7$ mmHg). Wskazywało to na korzystny efekt długoterminowego leczenia MAV w postaci zmniejszenia stopnia zawężenia w drodze odpływu z lewej komory. Średnie wartości gradientu LVOT, odnotowane po 36 tygodniach terapii MAV były niskie, poniżej wartości progowej dla rozpoznania zawężenia LVOT (≥ 30 mmHg) i wynosiły $10,6$ mmHg dla pomiaru wykonanego w spoczynku oraz $17,0$ mmHg po prowokacji (próba Valsalvy)

W trakcie leczenia MAV odnotowano spadek średniej frakcji wyrzutowej lewej komory wynoszący $7,6$ p.p. po 24 tygodniach badania oraz $8,9$ p.p. po 36 tygodniach. Jednak w całym analizowanym okresie średnie wartości LVEF utrzymywały się w granicach prawidłowych i wynosiły $67,0\%$ po 24 tyg. oraz $64,8\%$ w dłuższym okresie obserwacji. Wskazywało to na utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej lewej komory podczas długoterminowego leczenia MAV.

Wyniki przeprowadzonej analizy *interim* wskazywały na utrzymywanie się następujących efektów podczas długoterminowego leczenia MAV: korzyść w postaci zmniejszenia gradientu w LVOT, zmniejszenie nasilenia objawów, dobra

tolerancja leczenia, poprawa czynności rozkurczowej LV oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej, pomimo odnotowanego spadku LVEF. Ogółem w przeprowadzonej analizie odnotowano korzystny wpływ długoterminowego leczenia MAV na przebudowę serca, zmniejszenie przerostu lewej komory oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej LV.

Badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedną próbę bez randomizacji – badanie *PIONEER-HCM*, opisane w publikacji *Heitner 2019* oraz doniesieniu *Heitner 2018*. Badanie posiadało również fazę wydłużoną (*PIONEER-OLE*), opisaną w doniesieniach konferencyjnych *Wang 2019*, *Heitner 2019a* oraz *Masri 2023*. Badanie było prospektywną próbą kliniczną 2 fazy, prowadzoną bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej, której głównym celem była ocena wpływu terapii mawakamtenem na zmniejszenie wartości szczytowego LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym, w trakcie 12-tygodniowej terapii.

W ramach badania oceniano 2 sekwencyjne kohorty pacjentów, oznaczone jako „A” (N = 11) oraz „B” (N = 10). Każda sekwencja leczenia obejmowała 12 tygodni leczenia mawakamtenem, oraz 4-tygodniową fazę po leczeniu (*post-treatment phase*) – łącznie pacjentów obserwowano więc przez 16 tygodni. Kohorta A została zaprojektowana w celu oceny zakładanego efektu mawakamtenu – redukcji kurczliwości lewej komory (uzyskanie docelowej redukcji LVEF o 15%-20%), oraz w celu scharakteryzowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki zastosowanej dawki leku. Kohorta B została zaprojektowana w celu oceny odpowiedzi na leczenie przy niższym stężeniu ocenianego leku, i pacjenci otrzymujący wcześniej beta-blokery mogli

kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce).

W badaniu *PIONEER-HCM* uwzględniono kobiety i mężczyzn w wieku 18-70 lat, u których zdiagnozowano kardiomiopatię przerostową (HCM) zawężającą drogę odpływu z lewej komory serca (LVOT) – na podstawie grubości ściany lewej komory (≥ 15 mm lub ≥ 13 mm u chorych z przypadkami tej choroby w wywiadzie rodzinnym), oraz na podstawie wartości gradientu LVOT (spoczynkowego ≥ 30 mmHg oraz powysiłkowego ≥ 50 mmHg). Wymagano również, by pacjenci klasyfikowani do badania posiadali ocenę funkcjonalną według NYHA II lub III stopnia, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$, a także wskaźnik masy ciała (BMI) 18-37 kg/m².

W obu kohortach uwzględniono chorych w średnim wieku około 56-58 lat (ogólnie zakres wieku wynosił od 22 do 70 lat), przy czym w kohorcie A większość uwzględnionych chorych stanowili mężczyźni (63,6%), natomiast w kohorcie B rozkład płci był równomierny (ogółem, w badaniu uwzględniono 12 mężczyzn oraz 9 kobiet). W kohorcie A pacjenci mieli wyraźnie mniejsze BMI niż pacjenci w kohorcie B (29,7 vs 32,3 kg/m²), z kolei chorzy w kohorcie B wykazywali się niższym tętnem spoczynkowym w porównaniu z pacjentami uwzględnionymi w kohorcie A (62 vs 76 uderzeń/minutę). W ramach kohorty A uwzględniono więcej pacjentów klasyfikowanych w klasie II NYHA (64%), podczas gdy w kohorcie B udział pacjentów z klasą II oraz III był równy (50%).

Skuteczność kliniczna

Parametry hemodynamiczne – zmiana gradientu drogi odpływu lewej komory (LVOT). Zmiana gradientu LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym była głównym punktem końcowym

badania *PIONEER-HCM*. Wartość tego parametru wynosiła wyjściowo 103 (SD: 50) mmHg, natomiast po 12 tygodniach leczenia wyniosła 19 mmHg (SD: 13); średnia zmniejszenie była statystycznie: -89,5 (95% CI: -138,3; -40,7) mmHg, $p = 0,008$. W kohorcie B zmiana wyniosła -25,0 (95% CI: -47,1; -3,0) mmHg i również była statystycznie, $p = 0,004$. W obu kohortach obserwowano również istotną poprawę gradientu LVOT mierzonego w spoczynku, a także po wykonaniu próby Valsalwy.

W kohorcie A po 12 tygodniach leczenia 8/11 (72,3%) chorych uzyskiwało wartość gradientu w LVOT poniżej 30 mmHg. W kohorcie B żaden z pacjentów nie uzyskał takiej wartości.

Zmiana spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Podczas leczenia MAV obserwowano spadek spoczynkowej LVEF, który wyniósł -14,6 (95% CI: -23,1; -6,2) punktów procentowych w kohorcie A, oraz -5,5 (95% CI: -9,8; -1,2) punktów procentowych w kohorcie B – wyniki te były istotne statystycznie.

Wydolność wysiłkowa – zmiana szczytowego zużycia tlenu (pVO_2). W obu kohortach w trakcie leczenia MAV odnotowano poprawę (zwiększenie) szczytowego zużycia tlenu – zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły 3,5 (95% CI: 1,2; 5,9) ml/kg/min w kohorcie A oraz 1,7 (95% CI: 0,03; 3,3) w kohorcie B, i w obu przypadkach wynik świadczył o istotnej statystycznie zmianie.

Wydolność wysiłkowa – zmiana stosunku wentylacji minutowej/zawartości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO_2). W obu rozpatrywanych kohortach obserwowano liczbową poprawę ocenianego parametru VE/VCO_2 (zmniejszenie wartości), ale wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w kohorcie B. Zmiana stosunku VE/VCO_2 w kohorcie A wyniosła -2,2 (95% CI:

-6,1; 1,7), natomiast w kohorcie B: -2,5 (95% CI: -4,3; -0,7).

Zmiana punktacji duszności NRS. W obu kohortach obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę stopnia duszności, a jej wielkość była zbliżona i wyniosła -3,1 (95% CI: -4,1; -2,1) w kohorcie A oraz -3,0 (95% CI: -5,0; -1,0) w kohorcie B.

Eksploracyjne punkty końcowe. W badaniu odnotowano istotne zmniejszenie **objawów w klasyfikacji NYHA** w obu ocenianych kohortach: o -0,9 (95% CI: -1,4; -0,4) w kohorcie A oraz o -1,0 (95% CI: -1,3; -0,7) w kohorcie B. W obrębie kohorty A obserwowano istotną statystycznie i klinicznie zmianę wyniku **skali jakości życia KCCQ OS**: 14,4 (95% CI: 7,3; 21,5), podobnie w kohorcie B: 16,0 (95% CI: 0,3; 31,6). W obu kohortach odnotowano istotne zmniejszenie **markera niewydolności serca NT-proBN**: mediana zmiany wyniosła w kohorcie A -425 pg/ml (IQR: -748; -68), natomiast w kohorcie B wynosiła -81 pg/ml (IQR: -637; -16). Zmiany ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego nie były istotne w obu rozpatrywanych kohortach i wynosiły odpowiednio dla ciśnienia skurczowego krwi -6,5 mmHg (95% CI: -16,8; 3,8) w kohorcie A oraz -9,2 mmHg (95% CI: -19,7; 1,3) w kohorcie B oraz 8,8 mmHg (95% CI: -0,1; 17,7) vs 1,2 mmHg (95% CI: -7,5; 9,9) dla ciśnienia rozkurczowego.

Dodatkowe punkty końcowe. W doniesieniu *Heitner 2018* odnaleziono dodatkowe wyniki, nie raportowane w głównej publikacji do badania (*Heitner 2019*): informacje o prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (E'), mierzonej od strony bocznej (*lateral*) ściany lewej komory serca, lub od strony przegrody (*septal*), stosunek prędkości napływu mitralnego (E) do E' (wyniki osobno dla dwóch wspomnianych pomiarów E'), ocenę objętości rozkurczowej lewej komory oraz wskaźnika

objętości lewego przedsionka (LAVI). Obserwano liczbową poprawę tych parametrów w obu kohortach, ale jedynie w kohorcie A niektóre z tych zmian były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Mawakamten był dobrze tolerowanym lekiem – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (80% zdarzeń) lub umiarkowany (19% zdarzeń), i większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych została uznana przez badaczy za niezwiązane ze stosowanym leczeniem (79% zdarzeń).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem MAV były zmniejszenie LVEF (3 zdarzenia uznane za na pewno związane z leczeniem) oraz migotanie przedsionków (5 zdarzeń o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem). W przypadku migotania przedsionków, 3 zdarzenia miały charakter przejściowy i ustąpiły u 2 pacjentów. Nie odnotowano przypadków utrzymującej się arytmii, nie było również dowodów na wydłużenia odstępu QT u leczonych pacjentów, nawet przy wyższych dawkach leku. Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane klasyfikowane jako ciężkie (ang. *serious*), które zostało uznane za zdarzenie o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem – był to przypadek migotania przedsionków u pacjenta z epizodami napadowego migotania przedsionków w przeszłości. Pacjent zakończył stosowanie mawakamtenu pomiędzy 3 a 4 tygodniem badania.

Pacjentom biorącym udział w badaniu zaoferowano udział w dodatkowej fazie wydłużonej, w ramach której mogli dalej stosować oceniany lek – z tej opcji skorzystało łącznie 13 pacjentów. Trwający monitoring (stan na 30 października 2018 roku) nie wykazał dodatkowych

sygnałów bezpieczeństwa, u 10 pacjentów z okresem obserwacji przynajmniej 12 tygodni.

Faza wydłużona badania PIONEER-HCM (PIONEER-OLE)

W fazie PIONEER-OLE ostatecznie wzięło udział 13 (61,9%) pacjentów (średni wiek 57,8 [SD: 13,3], 69% mężczyźni, 92% stosujący beta-blokery), wśród nich 2 (15,4%) zakończyło leczenie beta-blokerami w trakcie badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali mawakamten w dawce początkowej 5 mg, zwiększanej w 6 tygodniu do odcelowej dawki (5, 10 lub 15 mg).

Ogółem, w kolejnych tygodniach leczenia mawakamtenem obserwowano poprawę ocenianych parametrów hemodynamicznych, wskaźników przerostu mięśnia sercowego, a także jakości życia – w większości przypadków (dla doniesień raportujących istotność statystyczną zmian), obserwowane wyniki były istotne statystycznie. W 156 tygodniu leczenia, u 11/12 (91,7%) pacjentów pozostających w badaniu obserwowano poprawę klasy czynnościowej wg NYHA o 1, natomiast tylko 1 (8,3%) pacjent pozostawał bez zmiany klasy NYHA po 156 tygodniach leczenia.

Leczenie było bardzo dobrze tolerowane i znaczna większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów, i tylko 1 (7,7%) zakończył leczenie z powodu wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego (przypadek wystąpienia raka dróg żółciowych).

Wnioski

Kardiomiopatia przerostowa zawężająca prowadzi do upośledzenia funkcji rozkurczowej pogrubionej komory międzykomorowej serca, zaburzeń hemodynamicznych związanych ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, a w konsekwencji do niewydolności serca. Prowadzi to do obniżenia jakości życia, znacznego ograniczenia aktywności życiowych i wydolności fizycznej oraz jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie i przeżycie u tych pacjentów. W tej rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie chorobie istnieją silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne, dostępne jest jedynie empiryczne leczenie objawowe (beta-blokery i blokery kanału wapniowego), a w cięższych postaciach opornych na farmakoterapię, ze znacznym ograniczeniem wydolności fizycznej i/lub omdleniami związanymi z wysiłkiem, należy rozważyć inwazyjną korekcję przegrody międzykomorowej.

Mawakamten jest pierwszym przyczynowym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerostowej kardiomiopatii zawężającej, stosowanym doustnie. Jest to selektywny i odwracalny inhibitor miozyny sercowej, a jej hamowanie normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.

W wiarygodnych badaniach klinicznych z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, obejmujących docelową populację dorosłych pacjentów z objawową (klasa II-III NYHA) kardiomiopatią przerostową zawężającą, pomimo stosowania co najmniej leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego (lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do tych terapii), z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF 55% i powyżej oraz gradientem LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji, spójnie wykazano, że zastosowanie

mawakamtenu dodanego do najlepszego leczenia objawowego znacząco zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, obejmującej poprawę objawów i klasy czynnościowej NYHA oraz zmniejszenie gradientu LVOT, a także poprawy wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i morfologicznych serca, zmniejszenia stężenia biomarkerów niewydolności i uszkodzenia serca, a także prowadzi do statystycznie i klinicznie poprawy jakości życia oraz możliwości uniknięcia konieczności leczenia inwazyjnego, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę konsekwencje zdrowotne w tej jednostce chorobowej, silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz wiarygodne i przekonujące wyniki badań klinicznych, objęcie refundacją tego nowoczesnego leczenia będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Camzyos (mavakamten) w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, pomimo stosowania leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55% i powyżej oraz gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 24 października 2023 r., konferencje z lat 2019-2023):

- ACC – *American College of Cardiology*;
- BCS – *British Cardiovascular Society*;
- AHA – *American Heart Association*;
- ESC – *European Society of Cardiology*;
- ASH – *American Society of Hematology*.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"mavacamten"[all] OR "myk 461"[nm] OR "myk 461"[all]
2	hypertrophic cardiomyopathy[all] OR "cardiomyopathy, hypertrophic"[mh]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('mavacamten'/exp OR mavacamten OR 'myk 461') AND [embase]/lim
2	hypertrophic AND cardiomyopathy AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	mavacamten OR 'myk 461'
2	hypertrophic cardiomyopathy OR [mh "cardiomyopathy, hypertrophic"]
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 października 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; rozpoznana, objawowa kardiomiopatia przerostowa zawężającą (oHCM) spełniająca następujące kryteria: 	<ul style="list-style-type: none"> wiek <18 lat rozpoznanie kardiomiopatii innych niż oHCM postać bezobjawowa (NYHA I)

Camzyos® (mavacamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> – klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); – frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 55% i powyżej; – gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji – stosowanie leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwskazania do tych terapii 	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • mawakamten (MAV) \pm najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC), dawkowany zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Camzyos 	<ul style="list-style-type: none"> • mawakamten (MAV) dawkowany niezgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Camzyos
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC), obejmujące co najmniej beta-blokery (BBs) lub blokery kanału wapniowego (CCBs) +/- placebo 	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> – ocena zaburzeń hemodynamicznych/czynnościowych i morfologicznych serca (gradient LVOT, LVEF, inne parametry w ocenie echokardiograficznej i CMR) – ciężkość objawów (klasa czynnościowa NYHA) – wydolność wysiłkowa w testach spirometrycznych – konieczność leczenia inwazyjnego – odpowiedź na leczenie – zdefiniowana poprawa w prostych oraz złożonych punktów końcowych obejmujących ocenę objawów, wydolności wysiłkowej, zaburzeń hemodynamicznych lub konieczności leczenia inwazyjnego – biomarkery związane z niewydolnością i uszkodzeniem serca – przeżycie całkowite – jakość życia • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej (<i>peer review</i>) oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki 	<ul style="list-style-type: none"> • badania I fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mawakamtenu w docelowej populacji w postaci syntezy ilościowej danych z włączonych prób pierwotnych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 24 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 156 w Pubmed, 317 w Embase i 53 w Cochrane (łącznie 526, w tym 171 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 213 opracowań wtórnych, spośród których 25 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mawakamtenu stosowanego u dorosłych chorych z rozpozną, objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą w postaci syntezy ilościowej danych z włączonych prób pierwotnych (w przypadku, gdy w publikacji przedstawiono metaanalizę danych uwzględniające zarówno chorych z zawężającą i niezawężającą kardiomiopatią przerostową, prezentowano wyniki dla poszczególnych badań z poszukiwaną jednostką chorobową, odpowiednio zaznaczając źródło danych).

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Ismayl 2023*, *Memon 2023*, *Mi 2023* i *Rabiee Rad 2023*.

W większości włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą przedstawiono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa MAV u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (*Ismayl 2023*, *Memon 2023* i *Rabiee Rad 2023*), natomiast w opracowaniu *Mi 2023* w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej zestawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii u wspomnianej populacji, w tym mawakamtenu.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów *Ismayl 2023*, *Memon 2023*, *Mi 2023* i *Rabiee Rad 2023*, które zawierają metaanalizy.

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Ismayl 2023</i>	–	–	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Memon 2023</i>	–	–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Mi 2023</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Rabiee Rad 2023</i>	–	+	–	+	+	–	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych wszystkie otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Uwzględnione przeglądy systematyczne zarówno metaanalizami danych, jak i wynikami pojedynczych prób, potwierdziły, że mawakamten jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u dorosłych chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą. Terapia poprawia istotnie tak objawy przedmiotowe, jak i podmiotowe, w tym odpowiedź na leczenie, oceną klasy czynnościowej NYHA, powysiłkowy gradient LVOT czy pVO₂. Odnotowywana jest także poprawa jakości życia pacjentów, bez zwiększania częstości ciężkich AEs, choć jakiegokolwiek TEAEs mogą występować znamienne częściej podczas jej stosowaniu w odniesieniu do PBO (wynik metaanalizy badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*).

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie mawakamtenu w leczeniu chorych na oHCM.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które oce- niały pacjentów z kardiomiopa- cją przerostową zawężającą	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ismayl 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową; nie sprecyzowano, które bazy danych przeszukano, określono jedynie, że przegląd miał charakter systematyczny ▪ Interwencja: MAV vs PBO ▪ Populacja: chorzy z kardiomiopatią przerostową ▪ Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1, ocena częstości terapii redukcji przegrody, ≥ 1 ciężkie AEs, ≥ 1 TEAEs, migotanie przedsionków i nietrwały częstoskurcz komorowy ▪ Rodzaj badań: RCT ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska 	<p><i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i> i <i>VALOR-HCM (Desai 2022)</i></p>	<p>MAV vs PBO, populacja pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Odpowiedź na leczenie (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 2,13 (95% CI: 1,36; 3,32), IS ○ Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 2,08 (95% CI: 1,56; 2,78), IS ○ Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 (wyniki badania <i>VALOR-HCM</i>): RR = 2,92 (95% CI: 1,70; 5,01), IS ○ Terapia redukcji przegrody (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): RR = 0,29 (95% CI: 0,22; 0,39), $p < 0,00001$ ▪ Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 TEAEs (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 1,11 (95% CI: 1,00; 1,24), IS ○ ≥ 1 SAEs (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 0,95 (95% CI: 0,42; 2,15), NS ○ ≥ 1 SAEs (wyniki badania <i>VALOR-HCM</i>): RR = 2,95 (95% CI: 0,32; 27,47), NS ○ Migotanie przedsionków (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 0,52 (95% CI: 0,10; 2,79), NS ○ Migotanie przedsionków (wyniki badania <i>VALOR-HCM</i>): RR = 4,91 (95% CI: 0,24; 100,05), NS ○ Nietrwały częstoskurcz komorowy (wyniki 	<p>Dowodzono, że stosowania MAV u chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą wiąże się z poprawą pVO₂ i polepszeniem klasy czynnościowej NYHA, z jednoczesną redukcją konieczności stosowania terapii redukcji przegrody, choć może być związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się jakichkolwiek TEAEs. Wskazano na konieczność dalszych badań i długookresowej obserwacji w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa MAV we wspomnianej populacji pacjentów.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które oceniły pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Memor 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Cochrane Library i Scopus (do sierpnia 2022 r.); dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji; włączano jedynie publikacje w języku angielskim ▪ Interwencja: MAV vs PBO ▪ Populacja: dorośli pacjenci z kardiomiopatią przerostową ▪ Punkty końcowe: co najmniej 1 z określonych punktów końcowych, w tym ocena bezpieczeństwa ▪ Rodzaj badań: RCT; wykluczano badania w formie serii przypadków i próby obserwacyjne ▪ Ocena AMSTAR 2: 	<p><i>EXPLORER-HCM (Olivetto 2020)</i> i <i>VALOR-HCM (Desai 2022)</i></p>	<p>metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): RR = 0,87 (95% CI: 0,60; 1,25), p = 0,44</p> <p>MAV vs PBO, populacja pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Odpowiedź na leczenie (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): RR = 2,13 (95% CI: 1,36; 3,32), p = 0,0009 ○ Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): RR = 2,27 (95% CI: 1,70; 3,05), p < 0,00001 ○ Zmiana wyniku KCCQ-CSS (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): MD = 9,06 (95% CI: 5,86; 12,27), p < 0,00001 ○ Terapia redukcji przegrody (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): RR = 0,30 (95% CI: 0,22; 0,40), p < 0,00001 ○ Powysiłkowy gradient LVOT (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): MD = -37,10 (95% CI: -44,37; -29,84), p < 0,00001 ○ LVMI (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>): MD = -11,38 (95% CI: -21,46; -1,30), p = 0,03 ○ Poprawa pVO₂ (wyniki badania <i>EXPLORER-HCM</i>): MD = 1,50 (95% CI: 0,74; 2,26), p = 0,0001 ○ Wskaźnik objętości lewego przedsionka (wyniki metaanalizy badań <i>EXPLORER-HCM</i> i 	<p>Wskazano, że MAV istotnie poprawił klasę NYHA, wynik KCCQ-CSS, powysiłkowy gradient LVOT, odpowiedź na leczenie oraz obniżył częstość terapii redukcji przegrody.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które oceniały pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>VALOR-HCM): MD = -6,19 (95% CI: -8,83; -3,54), p < 0,00001</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciśnienie napełniania LV (wyniki badania VALOR-HCM): MD = -4,20 (95% CI: -5,97; -2,43), p < 0,00001 ○ Wskaźnik objętości końcowoskurczowej lewej komory (wyniki badania VALOR-HCM): MD = -0,18 (95% CI: -3,25; 2,89), p = 0,91 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥1 TEAEs (wyniki metaanalizy badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM): RR = 1,12 (95% CI: 1,01; 1,24), p = 0,03 ○ ≥1 SAEs (wyniki metaanalizy badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM): RR = 1,08 (95% CI: 0,50; 2,34), p = 0,84 ○ Migotanie przedsionków (wyniki metaanalizy badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM): RR = 1,12 (95% CI: 0,14; 9,24), p = 0,92 ○ Przerwanie leczenia z powodu obniżonej LVEF (wyniki metaanalizy badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM): RR = 2,10 (95% CI: 0,45; 9,65), p = 0,34 	
<p>Mi 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych u dorosłych chorych z kardiomiopatią przerostową</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the 2021 Shandong Medical Association Clinical</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i> i baza CNKI (do listopada 2022 r.); nie zastosowano ograniczeń językowych ▪ Interwencja: porównanie co najmniej dwóch różnych leków (w monoterapii lub skojarzeniu) lub 	<p>VALOR-HCM (NCT04349072)</p>	<p>MAV vs PBO, populacja pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmiana powysiłkowego gradientu w drodze odpływu z lewej komory (wynik w oparciu o badanie VALOR-HCM): MD = -34,50 (95% CI: -44,75; -24,25), IS ▪ Bezpieczeństwo: 	<p>Wykazano, że u pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą najlepszymi terapiami są: Xiaoxinbi + metoprolol, metoprolol, MAV i N-Acetylocysteina.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które oceniły pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><i>Research Fund-Qilu Special Project</i> (grant o nr. YXH2022DZX02008) i <i>XinXin Heart Foundation of SIP-China Cardiovascular Association ATTR-CM fund</i> (grant o nr. 2022-CCA-ATTR-CM-014)</p>	<p>placebo, z następujących: mawakamten, trimetazydyna, kandesartan, metoprolol, werapamil, Xiaoxinbi + metoprolol, N-Acetylcysteina</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: dorośli chorzy z kardiomiopatią przerostową ▪ Punkty końcowe: zmiana powysiłkowego gradientu w drodze odpływu z lewej komory, ocena bezpieczeństwa (w tym AEs związane z prowadzoną terapią) ▪ Rodzaj badań: RCT ▪ Ocena AMSTAR 2: 		<ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 TEAEs (wynik w oparciu o badanie <i>VALOR-HCM</i>): OR = 3,11 (95% CI: 0,31; 30,88), NS 	
<p>Rabiee Rad 2023 <u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukano następujące bazy danych: Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane Library (do 30 maja 2022 r.); dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji; nie zastosowano ograniczeń językowych ▪ Interwencja: MAV w określonej dawce w odniesieniu do PBO ▪ Populacja: dorośli chorzy z kardiomiopatią przerostową ▪ Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, parametry echokardiograficzne, punktacja KCCQ i ciężkie (<i>serious</i>) AEs ▪ Rodzaj badań: RCT z podwójnym zaślepieniem 	<p><i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020, Saberi 2021 i Spertus 2021)</i></p>	<p>MAV vs PBO, populacja pacjentów z kardiomiopatią przerostową zawężającą (<i>EXPLORER-HCM</i>)[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Odpowiedź na leczenie (wyniki w oparciu o publikację <i>Olivotto 2020</i>): InOR = 0,76 (95% CI: 0,19; 1,32), IS ○ Zmiana wyniku KCCQ-CSS (wyniki w oparciu o publikację <i>Olivotto 2020</i>): SMD = 0,67 (95% CI: 0,37; 0,96), IS ○ Zmiana wyniku KCCQ-CSS (wyniki w oparciu o publikację <i>Spertus 2021</i>): SMD = 0,64 (95% CI: 0,34; 0,94), IS ○ Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 (wyniki w oparciu o publikację <i>Olivotto 2020</i>): InOR = 0,73 (95% CI: 0,28; 1,19), IS ○ Poprawa pVO₂ (wyniki w oparciu o publikację <i>Olivotto 2020</i>): SMD = 0,49 (95% CI: 	<p>MAV okazał się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w dorosłych pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Terapia poprawia tak objawy przedmiotowe, jak i przedmiotowe, zmniejsza frakcję wyrzutową, bez zwiększania częstości ciężkich AEs.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które oce- niały pacjentów z kardiomio- patią przerostową zawężającą	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena AMSTAR 2: 		<p>0,24; 0,74), IS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 ciężkie AEs (wyniki w oparciu o publika- cję <i>Olivotto 2020</i>): InOR = -0,06 (95% CI:- 0,95; 0,84), NS ○ Zmiana frakcji wyrzutowej (wyniki w oparciu o publikację <i>Spertus 2021</i>): InOR = -1,11 (95% CI: -1,81;-0,41), IS 	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w treści przeglądu podano nieco inne liczbowo wartości dla analizy w podgrupie z kardiomiopatią przerostową zawężającą niż na wykresach zawartych w publikacji (istotność została zachowana), które odnoszą się do danych z badania *EXPLORER-HCM* – w niniejszej analizie podano jako główne dane z wykresów.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 24 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 526 trafień: 156 w Pubmed, 317 w Embase i 53 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 171 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 355 pozycji, spośród których 333 wykluczono na tym etapie – 4 były opublikowane w języku innym niż polski i angielski, 65 było doniesieniami konferencyjnymi, a 213 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 49 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 1 oceniał niewłaściwą interwencję, a 1 nieprawidłową populację.

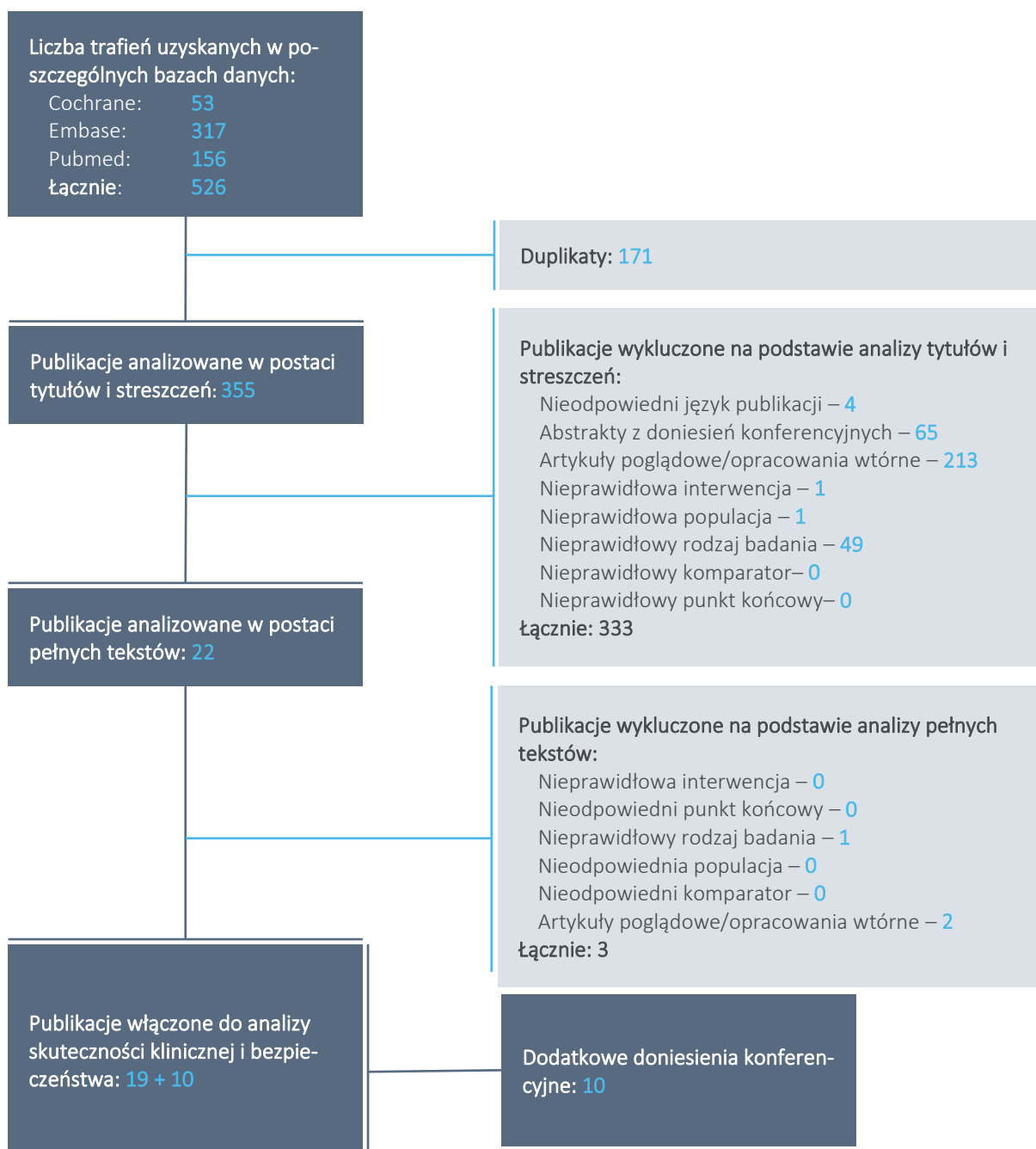
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 22 publikacje, spośród których 3 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie – 2 stanowiły opracowania wtórne, a 1 wykluczono z uwagi na nieodpowiedni rodzaj badania. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W wyniku przeszukiwania abstraktów konferencyjnych odnaleziono 10 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do włączonych badań.

Do raportu włączono 19 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oceniających 4 badania kliniczne:

- Badanie RCT – *EXPLORER-HCM* [NCT03470545]; publikacje: *Ho 2020, Olivotto 2020, Hegde 2021, Saberi 2021, Spertus 2021, Nassif 2022, Reaney 2022, Xie 2022, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Wang 2023*; doniesienie konferencyjne *Wang 2023a*;
Faza wydłużona *MAVA-LTE*: doniesienia konferencyjne *Rader 2021, Saberi 2023*;
- Badanie RCT – *EXPLORER-CN* [NCT05174416]; publikacje: *Tian 2023, Tian 2023a*;
- Badanie RCT – *VALOR-HCM* [NCT04349072]; publikacje: *Desai 2021, Desai 2022, Desai 2023, Desai 2023a, Cremer 2022*; doniesienia konferencyjne *Cremer 2022a, Cremer 2022b, Desai 2023b*;
- Badanie bez randomizacji – *PIONEER-HCM* [NCT02842242]; publikacja: *Heitner 2019*; doniesienie konferencyjne *Heitner 2018*;
Faza wydłużona *PIONEER-OLE*: doniesienia konferencyjne *Heitner 2019a, Masri 2023, Wang 2019*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 24 października 2023 roku.

5 Mawakamten + SoC vs placebo + Soc – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące mawakamten (MAV) z placebo (PBO), dodane do standardowej terapii (SoC), u dorosłych chorych z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*): *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*.

EXPLORER-HCM przeprowadzono w ośrodkach klinicznych w Ameryce Północnej i Europie (w tym 2 w Polsce), *VALOR-HCM* na terenie USA, natomiast *EXPLORER-CN* prowadzone było wyłącznie w Chinach. Badania *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* finansowane były przez MyoKardia, natomiast sponsorem *EXPLORER-CN* była firma Shanghai LianBio Development Co Ltd.

Leczenie oceniano w populacji chorych z objawową kardiomiopatią przerostową w klasach NYHA II-III (w badaniu *VALOR-HCM* dopuszczano także klasę IV, ale ostatecznie włączono tylko jednego takiego pacjenta), pomimo stosowania najlepszego leczenia standardowego, obejmującego co najmniej leczenie beta-blokerami (BB) lub blokerami kanału wapniowego (CCB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF $\geq 55\%$ (w badaniu *VALOR-HCM* $\geq 60\%$) i gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg po prowokacji lub po próbie wysiłkowej. Populacja ta odpowiadała populacji docelowej raportu, która ma być kwalifikowana do programu lekowego. W badaniu *VALOR-HCM* oceniano populację w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym niż w pozostałych próbach – u pacjentów kwalifikujących się do miektomii przegrody międzykomorowej lub ablacji alkoholowej przegrody międzykomorowej (zabiegi SRT), z ciężkimi objawami oHCM, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków. W badaniu tym oceniano wpływ mawakamtenu na poprawę stanu klinicznego i ograniczenie konieczności stosowania zabiegów inwazyjnych.

W analizowanych badaniach klinicznych pacjenci kontynuowali dotychczasowe SoC (z ang. *Standard of Care*), które w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obejmowało beta blokery (BB) lub blokery kanału wapniowego (CCB) w monoterapii w stabilnych dawkach. Ze względów bezpieczeństwa jako SoC nie mógł być podawany dizopiramid [DIZ]. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM* w ramach standardowej terapii stosowano beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid w maksymalnych tolerowanych dawkach, w monoterapii lub skojarzeniu (wybór terapii przez badacza, zgodnie z wytycznymi leczenia HCM). W badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* beta blokery lub blokery kanału wapniowego w

monoterapii były stosowane jako SoC u ponad 90% pacjentów, podczas gdy w badaniu *VALOR-HCM* monoterapia dotyczyła tylko około 60% pacjentów, u pozostałych w ramach SoC stosowano BB, CCB i DIZ w różnych skojarzeniach (po 2 lub 3 substancje).

Szczegóły metodyki badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*; MAV+SoC vs PBO+SoC.

Badanie (NCT)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EXPLORER-HCM</i> (NCT03470545)	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	30 tyg. ¹	tak	MAV+SoC: 123 PBO+SoC: 128	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: ITT	68 w Am. Płn. i Europie (2 w Polsce)	MyoKardia
<i>EXPLORER-CN</i> (NCT05174416)	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	30 tyg. ¹	tak	MAV+SoC: 54 PBO+SoC: 25	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: ITT	12 (Chiny)	Shanghai LianBioDevelopment Co Ltd.
<i>VALOR-HCM</i> (NCT04349072)	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	16 tyg. ¹	tak	MAV+SoC: 56 PBO+SoC: 56	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: ITT	19 (USA)	MyoKardia

¹ dla fazy kontrolowanej placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o źródłach danych, na podstawie których prezentowano wyniki analizowanych badań.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>EXPLORER-HCM</i>	<i>Ho 2020</i>	30 tyg.	plan badania
	<i>Olivotto 2020</i>		główne wyniki
	<i>Hegde 2021</i>		szczegółowe wyniki w zakresie parametrów echokardiograficznych
	<i>Wheeler 2023</i>		analiza wtórna przedstawiająca szczegółowo parametry oceniane w krążeniowo-oddechowym teście wysiłkowym CPET
	<i>Wheeler 2023a</i>		wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie leczenia beta-adrenolitykami (tak vs nie) – wyniki dla badania <i>EXPLORER-HCM</i> i kohorty <i>EXPLORER-LTE</i>
	<i>Wang 2023</i>		analiza post-hoc, wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności lub braku nadciśnienia tętniczego
	<i>Spertus 2021</i>		ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ: porównanie wyników wyjściowych, w momencie zakończeniu leczenia (30. tydzień) oraz po okresie <i>washout</i> (38. tydzień)

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
	<i>Xie 2022</i>		ocena HRQoL (kwestionariusze EQ-5D-5L, EQ-VAS, klasa czynnościowa NYHA)
	<i>Saberi 2021</i>		wyniki badania cząstkowego (<i>substudy</i>) oceniającego parametry w MRI (podgrupa 35 pacjentów wyróżnionych na podstawie zgody na udział w badaniu, co stanowiło jeden z czynników stratyfikacyjnych podczas randomizacji)
	<i>Reaney 2022</i>		ocena wiarygodności kwestionariusza HCMSQ
	<i>Nassif 2022</i>		ocena wiarygodności kwestionariusza KCCQ u pacjentów z oHCM biorących udział w badaniu
	abs. <i>Cremer 2022a</i>		ocena wpływu leczenia na czynność rozkurczową serca (analiza w podgrupach z prawidłową czynnością rozkurczową oraz z zaburzeniami I, II i III stopnia)
	abs. <i>Cremer 2022b</i>		ocena wpływu leczenia na wartość SAM (brak, łagodny, umiarkowany i ciężki) i związaną z tym niedomykalnością mitralną (MR oceniano zgodnie z wytycznymi ASE)
	abs. <i>Wang 2023a</i>		wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku pacjentów (≤ 60 i > 60 lat) oraz czasu od postawienia diagnozy oHCM (≤ 5 i > 5 lat)
	abs. <i>Rader 2021</i>	24 i 36 tyg.	MAVA-LTE: wyniki analizy <i>interim</i> prezentującej wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa MAV po 24 oraz 36 tygodniach leczenia MAV (dla daty odcięcia danych: 27.05.2020)
	abs. <i>Saberi 2023</i>	96 tyg.	MAVA-LTE: wyniki analizy po 24 oraz 96 tygodniach leczenia MAV (data odcięcia danych: 04.08.2022)
EXPLORER-CN	<i>Tian 2023</i>	30 tyg.	plan badania
	<i>Tian 2023a</i>		główne wyniki
VALOR-HCM	<i>Desai 2021</i>	16 tyg.	plan badania
	<i>Desai 2022</i>		główne wyniki
	<i>Cremer 2022</i>	16 tyg.	analiza eksploracyjna – ocena wpływu leczenia MAV na parametry czynności rozkurczowej w populacji pacjentów z ciężkimi objawami, analiza związku zmiany funkcji rozkurczowej z drugorzędowymi klinicznymi i biomarkerowymi punktami końcowymi
	abs. <i>Desai 2023b</i>		dodatkowe wyniki jakości życia (składowe kwestionariusza KCCQ)
	<i>Desai 2023</i>	32 tyg.	wyniki z 32 tygodnia – po <i>cross-over</i> w grupie placebo, gdy wszyscy chorzy otrzymywali MAV od 16 tygodnia
	<i>Desai 2023a</i>	56 tyg.	wyniki z 56 tygodnia – po <i>cross-over</i> w grupie placebo, gdy wszyscy chorzy otrzymywali MAV od 16 tygodnia

We wszystkich badaniach oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) mawakamtenu względem placebo, dodanych do SoC w zakresie ocenianych punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *EXPLORER-HCM* stanowiła ocena odpowiedzi klinicznej, definiowanej jako: poprawa wydolności wysiłkowej mierzona szczytowym zużyciem tlenu (pVO_2) o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową wg NYHA lub poprawa szczytowego zużycia tlenu o ≥ 3 ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA [złożony punkt końcowy]. Głównym punktem końcowym w badaniu *EXPLORER-CN* była

ocena hemodynamiczna zmiany gradientu w drodze odpływu z lewej komory (LVOT) po próbie Valsalva – w pozostałych badaniach punkt ten oceniany był w ramach dodatkowych punktów końcowych. Badania te wykonywały ocenę w 30 tygodniu. Z kolei w badaniu *VALOR-HCM* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła decyzja o wykonaniu procedury SRT przed lub w 16 tygodniu lub przeprowadzenie ponownej kwalifikacji do SRT w 16 tygodniu. Wczesne przerwanie leczenia lub pacjenci, u których nie można ocenić stanu odpowiedzi na koniec 16-tygodniowego okresu dawkowania, traktowani byli jako kwalifikujący się do SRT.

Wszystkie badania poprzedzone były skryningiem (2 do 5 tygodni), po którym następował okres podwójnie zaślepiony, w którym chorzy otrzymywali przydzielone w wyniku procesu randomizacji interwencje: mawakamten lub placebo. Okres ten różnił się w zależności od badania, wynosił 30 tygodni (*EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*) lub 16 tygodni (*VALOR-HCM*). Po tym czasie leczenie było zakończone i następował okres obserwacji (*EXPLORER-HCM*) lub wszyscy chorzy rozpoczynali leczenie mawakamtenem (*EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*) w ramach faz dodatkowych. Pacjenci z badania *EXPLORER-HCM* również mogli kontynuować leczenie mawakamtenem, ale w ramach odrębnego długookresowego badania *MAVA-LTE* (NCT03723655). Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8. Schemat badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

<i>EXPLORER-HCM</i>	<i>EXPLORER-CN</i>	<i>VALOR-HCM</i>
1. Skryning: 5 tyg. [D:-35 → D:-1]	1. Skryning: 4 tyg.	1. Skryning: 2 tyg. [T:-2]
2. Etap kontrolowany PBO: 30 tyg. [D: 1 (R) → T: 30/EOT] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: MAV i PBO ▪ Zaślepienie: podwójne 	2. Etap kontrolowany PBO: 30 tyg. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: MAV i PBO ▪ Zaślepienie: podwójne 	2. Etap kontrolowany PBO: 16 tyg. [D: 1 (R) → T: 16] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: MAV i PBO ▪ Zaślepienie: podwójne
3. FU: 8 tyg. [T: 30/EOT → T: 38/EOS] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: brak 	3. LTE: 48 tyg. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: MAV, ▪ Zaślepienie: podwójne oraz bez zaślepienia (<i>open-label</i>) 	3. Etap aktywnego, kontrolowanego leczenia MAV: 16 tyg. [T: 16 → T: 32] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrzymane zaślepienie dawki MAV
<i>MAVA-LTE</i> (NCT03723655)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie: MAV (pacj. z grupy MAV: kontynuacja wcześniejszej dawki, pacj. z grupy PBO: wprowadzenie MAV zgodnie z dawkowaniem w badaniu <i>EXPLORER-HCM</i>), ▪ utrzymane podwójne zaślepienie ▪ Wyniki: końcowe jeszcze niedostępne (badanie w toku) 	4. FU: 8 tyg. (20 tyg. dla pacjentów wolno metabolizujących CYP2C19)	4. LTE: 96 tyg. leczenia MAV [T: 32 → T: 128] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrzymane zaślepienie dawki MAV

D – dzień; EOS – zakończenie badania (ang. *end-of-study*); EOT – zakończenie leczenia (ang. *end-of-treatment*); FU – okres obserwacji po zakończonym leczeniu (ang. *post-treatment follow-up*); LTE – faza wydłużona (ang. *long-term extension*); R – randomizacja; T – tydzień.

We wszystkich badaniach wielkość ocenianej populacji oszacowano w taki sposób, aby uzyskać badanie o odpowiedniej mocy statystycznej, umożliwiającej wykazanie zakładanych różnic między grupami. Szczegóły dotyczące oceny mocy w badaniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 9. Ocena mocy w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)	Tak	Na podstawie wyników badania 2 fazy <i>PIONEER-HCM</i> przyjęto, że 50% pacjentów w grupie interwencji osiągnie pierwszorzędowy punkt końcowy (poprawa pVO ₂ oraz poprawa klasy czynnościowej NYHA). Założono, że w ciągu 30 tygodni w grupie placebo punkt końcowy osiągnie 25% chorych. Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że do badania należy włączyć i poddać randomizacji 220 pacjentów – po 110 pacjentów do każdej z grup, co pozwoli osiągnąć 96% moc statystyczną w wykrywaniu 25%- istotnej klinicznie różnicy między grupami w występowaniu pierwszorzędowego punktu końcowego (test dwustronny, $\alpha < 0,05$).
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	Tak	Wielkość próby oszacowano na podstawie globalnych wyników badania <i>EXPLORER-HCM</i> ze średnią zmianą gradientu LVOT po próbie Valsalvy wynoszącą 49 (SD: 34,4) mmHg w 30. tygodniu w grupie mawakamten w porównaniu z 12 (SD 31,0) mmHg w grupie placebo. Wielkość próby oszacowano na 81 pacjentów (w stosunku 2:1 dla MAV:PBO), aby zapewnić moc statystyczną >90% przy jednostronnym poziomie istotności α wynoszącym 2,5%, celem wykrycia średniej (SD) różnicy pomiędzy grupami leczenia równej 30 (SD: 35) mmHg w pierwszorzędowym punkcie końcowym, przy założeniu szacunkowej utraty pacjentów na poziomie 10%.
<i>VALOR-HCM</i> (Desai 2021)	Tak	Oszacowano wielkość próby 100 pacjentów, zapewniała 95% moc wykrycia 50% względnej różnicy między grupami dla głównego punktu końcowego w badaniu dwustronnym, przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$.

Wszystkie z włączonych badań uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad – zastosowano w nich prawidłową procedurę randomizacji oraz utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do mawakamtenu wyglądem oraz sposobem podawania, a zaślepieniu oprócz pacjentów podlegali również badacze i osoby oceniające wyniki. W badaniach przedstawiono szczegółowo informacje o przepływie pacjentów. Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące oceny jakości badań według skali Jadad.

Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS); Czynniki stratyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klasa czynnościowa NYHA (II vs III), ▪ stosowanie beta-adrenolityków (tak vs nie), ▪ rodzaj ergometru (bieżnia vs rower), ▪ zgoda na udział w badaniu cząstkowym oceniającym parametry w MRI (tak vs nie) 	Zaślepienie: podwójne; badacz, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw pacjentów
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 2:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ stosowanie beta-adrenolityków (tak vs nie)	Zaślepienie: podwójne; badaczka, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak
<i>VALOR-HCM</i> (Desai 2021)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ zalecany typ SRT (miętkomia vs alkoholowa ablacja), ▪ klasa czynnościowa NYHA (II vs III)	Zaślepienie: podwójne; badaczka, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak

W analizowanych badaniach ocenę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, a ocenę bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W praktyce wszyscy (*EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*) lub prawie wszyscy (100% w grupie MAV i 98,2% w grupie PBO badania *VALOR-HCM*) chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisaną interwencję, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiadała klasycznie definiowanej populacji ITT. W analizowanych badaniach niewielki odsetek pacjentów zakończył przedwcześnie leczenie – poniżej 5% w badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*, oraz 7,4% (w grupie PBO) w badaniu *EXPLORER-CN*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo przepływ chorych w badaniach.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

	<i>EXPLORER-HCM</i>		<i>EXPLORER-CN</i>		<i>VALOR-HCM</i>	
	MAV+SoC	PBO+SoC	MAV+SoC	PBO+SoC	MAV+SoC	PBO+SoC
Źródło	<i>Olivotto 2020</i>		<i>Tian 2023a</i>		<i>Desai 2022</i>	
Ramy czasowe badania	30.05.2018 – 12.07.2019		04.01.2022 – 05.08.2022		bd.	
Skryning	429		152		152	
▪ Wykluczenie	Ogółem: 178 – Tylko kryteria ECHO: 74 – Tylko kryteria CPET: 16 – Tylko kryteria ECOG: 22 – Inne (w tym >1 kryterium): 66		Ogółem: 71 – Nie spełnienie kryteriów włączenia: 60 – Inne: 11		Ogółem: 40 – Nie spełnienie kryteriów włączenia: 23 – Nie rozważanie SRT: 2 – LVEF <60%: 1 – Wystąpienie kryteriów wykluczenia: 14	
Randomizacja	251		81		112	
	123	128	54	27	56	56
Otrzymanie leczenia	123 (100%)	128 (100%)	54 (100%)	27 (100%)	56 (100%)	56 (100%)

	EXPLORER-HCM		EXPLORER-CN		VALOR-HCM	
	MAV+SoC	PBO+SoC	MAV+SoC	PBO+SoC	MAV+SoC	PBO+SoC
Zakończenie leczenia	4 (3,3%*)	3 (2,3%*)		2 (7,4%*)	0 (0%)^	2 (3,6%*)^
- AEs	2 (1,6%*)					
- Wycofanie	1 (0,8%*)	1 (0,8%*)				1 (1,8%*)
- Osobiste przyczyny				1 (3,7%*)		
- Związane z COVID-19				1 (3,7%*)		
- Zgon		1 (0,8%*)				
- Inne	1 (0,8%*)	1 (0,8%*)				1 (1,8%*)
Procedura SRT	Nie dotyczy		Nie dotyczy		2 (3,6%*)†	2 (3,6%*)†
Ukończenie leczenia	119 (96,7%*)	125 (97,7%*)	54 (100%)	25 (92,6%)		
Analiza skuteczności	123 (100%)	128 (100%)	54 (100%)	27 (100%)	56 (100%)	56 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	123 (100%)	128 (100%)	54 (100%)	27 (100%)	56 (100%)	55 (98,2%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zakończenie badania;

† po 2 pacjentów w każdej z grup zakończyło leczenie i przeszło do procedury SRT.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano wszystkie analizowane punkty końcowe oraz dodatkowo analizę bezpieczeństwa.

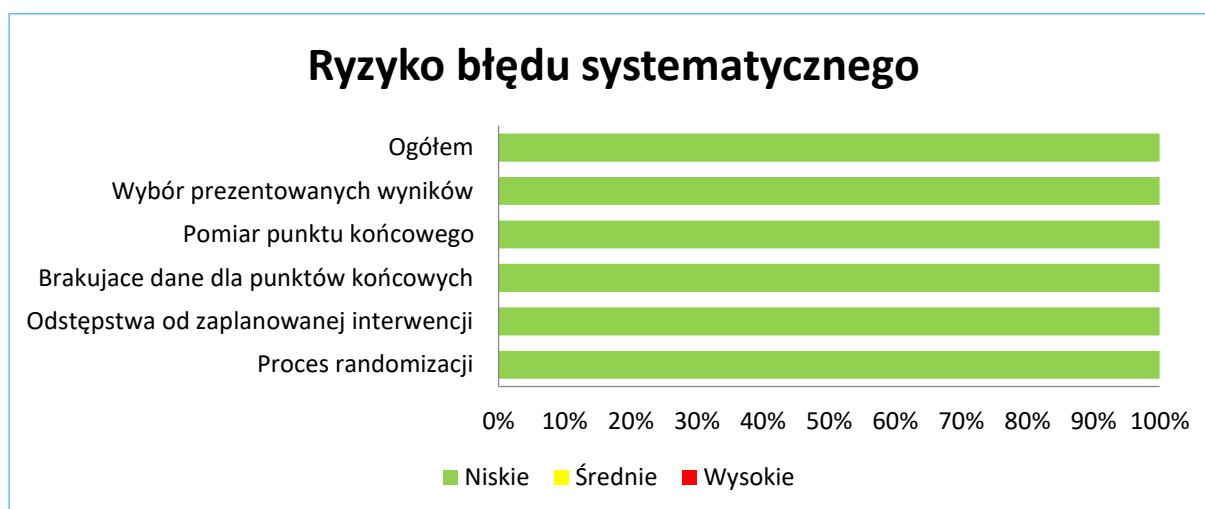
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM* według narzędzia ROB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>EXPLORER-HCM</i>	Skuteczność kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>EXPLORER-CN</i>	Skuteczność kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>VALOR-HCM</i>	Skuteczność kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Randomizację przeprowadzano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS) w stosunku 1:1 (w badaniu *EXPLORER-CN* ogólny rozkład pacjentów wyniósł 2:1, MAV+SoC vs PBO+SoC). Proces randomizacji był prawidłowy i dobrze opisany – z tego względu ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie. Jako niskie określono także ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji. Większość chorych ukończyła również pełny zaplanowany okres leczenia i nie obserwowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób (dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych), więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego również uznano za niskie. Wyjątkiem była ocena jakości życia w badaniu *EXPLORER-HCM*, której ocenę wykonano w populacji chorych, którzy wypełnili kwestionariusze oceny jakości życia na początku badania oraz w 30 tygodniu (musiały być dostępne wyniki oceny z obydwu punktów odcięcia). Odsetek takich pacjentów nie był stosunkowo wysoki, wynosił dla mawakamtenu 78,0% (96/123), a dla placebo 69,5% (89/128). Jednak nie wynikało to z jakiegoś zaburzenia przebiegu badania, lecz z przyjętych założeń wykonywania oceny. W pozostałych badaniach ocenę jakości życia wykonano dla populacji ITT. Punkty końcowe oceniane w badaniach były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie – dotyczyło to również subiektywnych punktów końcowych, jakim była ocena jakości życia wykonana przy pomocy kwestionariuszy służących do jej oceny: ocenę przeprowadzono w liczbowo takiej samej populacji jak w przypadku pozostałych punktów końcowych (w *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*), a zaślepienie stosowane w każdym z badań zmniejszało ryzyko pojawienia się błędu systematycznego. Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępne były protokoły analizowanych prób, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM* rekrutowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Wymagano rozpoznania oHCM zgodnie z rekomendacjami (ACCF, AHA, ESC, CSC) – udokumentowanie w echokardiografii przerostu lewej komory bez powiększenia jam serca, bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV, z maksymalną grubością ściany lewej komory wynoszącą ≥ 15 mm (≥ 13 mm w rodzinnej oHCM). Wymagano również, aby u wszystkich chorych szczytowy gradient LVOT zmierzony w spoczynku lub po prowokacji (próba Valsalvy, wysiłek fizyczny) wynosił ≥ 50 mmHg. Pacjenci kwalifikowani do badań *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* musieli wykazywać czynność skurczową lewej komory LVEF $\geq 55\%$ oraz niewielkie lub znaczne ograniczenie aktywności fizycznej związane z występowaniem objawów niewydolności serca, bez dolegliwości w spoczynku (klasa czynnościowa NYHA II lub III). Do próby *VALOR-HCM* rekrutowano pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby, których kierowano lub u których aktywnie rozważano w okresie ostatnich 12 miesięcy leczenie inwazyjne oHCM (miętkomię chirurgiczną lub przezskórną ablację alkoholową przegrody). Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do SRT do badania włączano pacjentów ze znacznym nasileniem objawów klinicznych utrzymującym się pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii farmakologicznej – ciężka duszność i/lub ból w klatce piersiowej powodujące znaczne ograniczenie aktywności fizycznej lub występujące w spoczynku (klasa NYHA III, IV). Na potrzeby badania kwalifikowano także pacjentów z objawami o nasileniu II klasy czynnościowej wg NYHA, z omdleniami wywołanymi wysiłkiem lub

stanami przedomdleniowymi. Chorzy musieli mieć także odpowiednie warunki anatomiczne, pozwalające na przeprowadzenie zabiegu oraz czynność skurczową lewej komory LVEF $\geq 60\%$. Podczas kwalifikacji pacjentów do próby *EXPLORER-HCM* wymagano także zdolności do wykonania krążeniowo-oddechowej próby wysiłkowej w pozycji pionowej, stanowiącą jedną z podstawowych procedur poddawanych ocenie w badaniu. Do innych kryteriów włączenia do analizowanych badań należały: masa ciała pacjenta >45 kg, saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku oraz odpowiednie okno akustyczne do wykonania echokardiografii przezklatkowej (TTE, z ang. *transthoracic echocardiography*).

Z badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* wykluczano pacjentów, którzy przebyli skuteczny zabieg zmniejszający grubość przegrody przeprowadzony w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (lub planowane przeprowadzenie takiego zabiegu w trakcie badania), z udziału w próbie *VALOR-HCM* dyskwalifikowano chorych po SRT bez względu na czas jego przeprowadzenia (dopuszczano jedynie pacjentów po nieoptymalnej lub nieskutecznej przeszłornej ablacji alkoholowej przegrody, bez uwidocznienia śladów jej przeprowadzenia w echokardiografii). Wykluczano pacjentów stosujących standardowe leczenie kardiomiopatii przerostowej dozwolone w trakcie badania (beta-adrenolityki lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego w monoterapii, w badaniu *VALOR-HCM* także dizopiramid), u których zmieniono ich dawkowanie w okresie od 14 dni przed skryningiem lub spodziewana była zmiana dawkowania w trakcie badania (lub jego aktywnej fazy). Z badań *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* dyskwalifikowano chorych, którzy w analizowanym okresie stosowali dizopiramid, ranolazynę (w próbie *EXPLORER-CN* również cybenzolinę) lub beta-blokery w skojarzeniu z werapamilem lub diltiazemem. Kryterium dyskwalifikującym z udziału w analizowanych badaniach było stosowanie niedozwolonych leków, zgodnie z protokołem: od 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania zakazane było stosowanie inhibitorów CYP2C19, silnych inhibitorów CYP3A4 i wyciągu z dziurawca, a wcześniejsze stosowanie leków kardi toksycznych (w tym doksorubicyny) dyskwalifikowało chorego z udziału w badaniu bez względu na czas leczenia. W każdej z prób przedstawiono także ograniczenia dotyczące implantacji lub wymiany kardiowertera-defibrylatora i/lub generatora impulsów ICD przed i/lub w trakcie badania.

Kryterium wyłączenia pacjentów z analizowanych badań była obecność choroby naciekowej lub spichrzeniowej powodującej hipertrofię serca, która może przypominać oHCM (np. choroba Fabry'ego, amyloidoza, zespół Noonan z hipertrofią LV). Z prób *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* dyskwalifikowano także osoby z chorobą lub stanem uniemożliwiającym wykonanie przez pacjenta próby wysiłkowej w pozycji pionowej. Z każdej z prób wykluczano pacjentów z istotnymi obciążeniami kardiologicznymi (wymienione szczegółowo w tabeli poniżej), takimi jak w tym przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków (bez leczenia przeciwkrzepliwego lub bez odpowiedniej kontroli rytmu komór), umiarkowane

lub ciężkie zwężenie zastawki aortalnej, udokumentowane zwężenie tętnic wieńcowych (>70% zwężenie w ≥ 1 tętnicy nasierdziowej) lub przebyte zawału serca (*EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*) czy istotne nieprawidłowości stwierdzone w EKG mogące stwarzać ryzyko dla pacjenta. Ponadto do kryteriów wykluczenia należały obecność choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 10 lat (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnokomórkowego, lub raka szyjki macicy *in situ*, lub raka piersi przewodowego *in situ*), choroba płuc ograniczająca wydolność wysiłkową lub powodująca zmniejszenie saturacji (*EXPLORER-HCM*, *VALOR-HCM*) oraz inne ostre lub ciężkie choroby współistniejące, które, wg badacza, mogły prowadzić do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę.

Kryteria selekcji pacjentów do badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

	<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
	Kryteria włączenia		
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza oHCM zgodna z rekomendacjami ACCF/AHA/ESC, konieczne jest spełnienie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ udokumentowany w badaniu echokardiograficznym: przerost lewej komory (LV) bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV z maksymalną grubością ściany lewej komory ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej), oraz ○ szczytowy (<i>peak</i>) gradient LVOT spoczynkowy, po próbie Valsalvy lub po wysiłku ≥ 50 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza oHCM zgodna z rekomendacjami ACCF/AHA, ESC, CSC, konieczne jest spełnienie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ udokumentowany przerost lewej komory (LV) bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV z maksymalną grubością ściany lewej komory ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej), oraz ○ szczytowy (<i>peak</i>) gradient LVOT spoczynkowy lub po próbie Valsalvy ≥ 50 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza oHCM – niewyjaśniona hipertrofia LV bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV; maksymalna grubość ściany przegrody ≥ 15 mm [lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej]]. Spełnienie kryteriów kwalifikacji do zabiegu zmniejszającego grubość przegrody wg ACCF/AHA 2011: <ul style="list-style-type: none"> ○ kryteria kliniczne: pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii farmakologicznej utrzymywanie się ciężkiej duszności lub bólu klatki piersiowej (klasa czynnościowa NYHA III lub IV) lub (na potrzeby niniejszego badania) klasa czynnościowa NYHA II z omdleniem wywołanym wysiłkiem lub stanem przedomdleniowym) ○ kryteria hemodynamiczne: dynamiczny gradient LVOT spoczynkowy lub po prowokacji (próba Valsalvy, wysiłek fizyczny) ≥ 50 mmHg powiązany z hipertrofią przegrody ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej HCM) ○ kryteria anatomiczne: grubość przegrody w części przedniej wystarczająca do bezpiecznego i skutecznego przeprowadzenia procedury (w opinii operatora)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ oceniona w echokardiografii przezklatkowej (TTE) w spoczynku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ oceniona w echokardiografii przezklatkowej w spoczynku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 60\%$ oceniona w echokardiografii
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gradient LVOT po próbie Valsalvy ≥ 30 mmHg oceniany w TTE 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiarygodny wynik pomiaru szczytowego gradientu LVOT po próbie Valsalvy w badaniu echokardiograficznym 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skierowanie lub aktywne rozważanie pod kątem wykonania zabiegu zmniejszającego grubość przegrody w ciągu ostatnich 12 miesięcy i gotowość poddania się zabiegowi SRT

	<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
	<ul style="list-style-type: none"> Obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> Obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci skierowani lub rozważani pod kątem wykonania przeskórnej ablacji alkoholowej przegrody muszą mieć odpowiednią pierwszą przegrodową gałąź przesywającą odchodzącą od gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, pozwalającą na przeprowadzenie procedury
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Masa ciała >45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Masa ciała >45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Masa ciała >45 kg
Saturacja	<ul style="list-style-type: none"> Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku 	<ul style="list-style-type: none"> Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku 	<ul style="list-style-type: none"> Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku
	<ul style="list-style-type: none"> Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania oraz zrozumienia ryzyka związanego z udziałem w badaniu Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE 	<ul style="list-style-type: none"> Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania oraz zrozumienia ryzyka związanego z udziałem w badaniu Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE 	<ul style="list-style-type: none"> Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania oraz zrozumienia ryzyka związanego z udziałem w badaniu Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Zdolność do wykonania krążeniowo-oddechowej próby wysiłkowej w pozycji pionowej ze współczynnikiem wymiany oddechowej RER $>1,0$; w przypadku RER $0,91-1,0$ pacjent może być włączony do badania, jeśli osiągnął maksymalny wysiłek (jedynie dozwolone powody dla osiągnięcia wysiłku submaksymalnego to spadek skurczowego ciśnienia tętniczego [SBP] lub ciężka dławica piersiowa) 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
Kryteria wykluczenia			
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku Skuteczny zabieg zmniejszający grubość przegrody (miektomia chirurgiczna lub przeskórna alkoholowa ablacja przegrody) w ciągu 6 miesięcy przed 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku Skuteczny zabieg zmniejszający grubość przegrody (miektomia chirurgiczna lub przeskórna alkoholowa ablacja przegrody) w ciągu 6 miesięcy przed 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku Wcześniejszy zabieg zmniejszający grubość przegrody: miektomia chirurgiczna lub przeskórna ablacja alkoholowa przegrody (dopuszczano pacjentów

	<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
	skryningiem lub planowane jego wykonanie w trakcie badania (dopuszczano pacjentów po SRT wykonanym >6 miesięcy przed skryningiem)	skryningiem lub planowane jego wykonanie w trakcie badania (dopuszczano pacjentów po nieskutecznym SRT wykonanym >6 miesięcy przed skryningiem)	po nieoptymalnej lub nieskutecznej przezskórnej alkoholowej ablacji przegrody, jeśli nie uwidoczniło się jej przeprowadzenia w echokardiografii, po konsultacji ze sponsorem lub monitorem medycznym)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, diltiazem lub werapamil, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni przed skryningiem lub spodziewana w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, werapamil lub diltiazem, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni przed skryningiem lub spodziewana w trakcie fazy badania z podwójnym zaślepieniem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, blokery kanału wapniowego lub dizopiramid, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni przed skryningiem lub spodziewana w trakcie pierwszych 16 tygodni badania
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie dizopiramidu lub ranolazyny w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie dizopiramidu, cybenzoliny lub ranolazyny w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie badania 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowania beta-adrenolityków w skojarzeniu z werapamiem lub diltiazemem w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie beta-blokerów w skojarzeniu z werapamiem lub diltiazemem w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie fazy badania z podwójnym zaślepieniem 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantacja ICD lub zmiana generatora impulsów w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem lub planowana implantacja ICD w trakcie badania (wymiana generatora w trakcie badania jest dozwolona) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantacja ICD w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem lub planowana implantacja ICD w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantacja ICD lub zmiana generatora impulsów zaplanowana w ciągu pierwszych 32 tygodni badania
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie lekami kardi toksycznymi, w tym dokсорubicyną ▪ Przyjmowanie niedozwolonych leków (inhibitory CYP2C19, silne inhibitory CYP3A4, wyciąg z dziurawca) w ciągu 14 dni przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie lekami kardi toksycznymi, w tym dokсорubicyną ▪ Przyjmowanie niedozwolonych leków (w tym inhibitory CYP2C19, silne inhibitory CYP3A4 lub wyciąg z dziurawca) w ciągu 14 dni przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie lekami kardi toksycznymi, w tym dokсорubicyną ▪ Zaplanowany zabieg naprawczy mięśnia brodawkowego lub zastawki mitralnej lub inna procedura wewnątrzsercowa
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przyjmowanie suplementów biotyny w ciągu 14 dni przed skryningiem (dopuszczano stosowanie multiwitamin zawierających <1000 mg biotyny podczas badania, ≥24 h przed wizytą) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaplanowana procedura inwazyjna w ciągu pierwszych 32 tygodni badania
Współistniejące stany lub choroby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidoz, zespół Noonan z hipertrofią LV) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidoz, zespół Noonan z hipertrofią LV) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidoz, zespół Noonan z hipertrofią LV)

<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba lub stan uniemożliwiający wykonywanie próby wysiłkowej w pozycji pionowej 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba lub stan uniemożliwiający wykonywanie próby wysiłkowej w pozycji pionowej
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omdlenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy występujący w czasie wysiłku w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omdlenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy występujący w czasie wysiłku w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przeszłości przebycie zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia (w dowolnym czasie) lub wyłączenie ICD z powodu zagrażającej życiu arytmii komorowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przeszłości przebycie zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia (w dowolnym czasie) lub wyłączenie ICD z powodu zagrażającej życiu arytmii komorowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skorygowany (wg metody Fridericia) odstęp QT >500 ms lub inne nieprawidłowości stwierdzone w EKG, mogące, wg badacza, stwarzać ryzyko dla pacjenta (np. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skorygowany (wg metody Fridericia) odstęp QT (QTcF) >500 ms (przy QRS <120 ms) lub QTcF >520 ms (przy QRS ≥120 ms) lub inne nieprawidłowości stwierdzone w EKG, mogące, wg badacza, stwarzać ryzyko dla pacjenta (np. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowości stwierdzone w EKG, mogące, wg badacza, stwarzać ryzyko dla pacjenta (np. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowane zwężenie tętnic wieńcowych (>70% zwężenie w ≥1 tętnicy nasierdziowej) lub przebycie zawału serca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowane zwężenie tętnic wieńcowych (>70% zwężenie w ≥1 tętnicy nasierdziowej) lub przebycie zawału serca 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki aortalnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki aortalnej, zaciśnięcie zapalenie osierdzia lub klinicznie istotna wrodzona choroba serca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Umiarkowane lub ciężkie zwężenie aorty w echokardiografii
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwkrzepliowego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu serca w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwkrzepliowego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu komór w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (dopuszczano udział pacjentów z przetrwiałym lub utrwalonym AF leczonych antykoagulantami oraz z odpowiednią kontrolą rytmu komór) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwkrzepliowego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu komór w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba płuc ograniczająca wydolność wysiłkową lub powodująca zmniejszenie saturacji 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba płuc ograniczająca wydolność wysiłkową lub powodująca zmniejszenie saturacji

<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
<ul style="list-style-type: none"> Przebycie choroby nowotworowej w ciągu 10 lat przed skryningiem, wyjątkiem jest skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy lub rak szyjki macicy <i>in situ</i> lub rak piersi przewodowy <i>in situ</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Przebycie choroby nowotworowej w ciągu 10 lat przed skryningiem, wyjątkiem jest skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy bez przerzutów lub rak szyjki macicy <i>in situ</i> lub rak piersi przewodowy <i>in situ</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Przebycie choroby nowotworowej w ciągu 10 lat przed skryningiem (dopuszczano pacjentów ze skutecznie leczonym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem podstawnokomórkowym lub rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> lub rakiem piersi przewodowym <i>in situ</i> oraz pacjentów, u których wyleczono nowotwór przed >10 latami)
<ul style="list-style-type: none"> Inna ostra lub ciężka choroba współistniejąca, która, wg badacza, może prowadzić do przedwczesnego zakończenia badania lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę 	<ul style="list-style-type: none"> Inna ostra lub ciężka choroba współistniejąca, która, wg badacza, może prowadzić do przedwczesnego zakończenia badania lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę 	<ul style="list-style-type: none"> Ostra lub ciężka choroba współistniejąca, która, wg badacza, może prowadzić do przedwczesnego zakończenia badania lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę
<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe parametry laboratoryjne związane z bezpieczeństwem pacjenta; pacjent może wziąć udział w badaniu, jeśli nie mają one znaczenia klinicznego lub gdy poziom enzymów wątrobowych wynosi <3 × GGN (ALT lub AST), a GFR wynosi ≥30 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe parametry laboratoryjne związane z bezpieczeństwem pacjenta; pacjent może wziąć udział w badaniu, jeśli nie mają one znaczenia klinicznego lub gdy poziom enzymów wątrobowych wynosi <3 × GGN (ALT lub AST), a GFR wynosi ≥30 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe parametry laboratoryjne związane z bezpieczeństwem pacjenta; pacjent może wziąć udział w badaniu, jeśli nie mają one znaczenia klinicznego oraz gdy poziom enzymów wątrobowych wynosi <3 × GGN (ALT, AST), a GFR wynosi ≥30 ml/min/1,73 m²
<ul style="list-style-type: none"> Dodatni wynik testu serologicznego na obecność HIV, HCV lub HBV 	<ul style="list-style-type: none"> Dodatni wynik testu serologicznego na obecność HIV, HCV lub HBV 	<ul style="list-style-type: none"> Dodatni wynik testu serologicznego na obecność HIV, HCV lub HBV (z wyjątkiem HBs+, który jest markerem odporności)
<ul style="list-style-type: none"> W przeszłości lub obecnie inna klinicznie istotna choroba lub stan, która powoduje zagrożenie dla pacjenta lub może zakłócić wykonywanie procedur, ocenę badań lub ukończenie badania 	<ul style="list-style-type: none"> W przeszłości lub obecnie inna klinicznie istotna choroba lub stan, która powoduje zagrożenie dla pacjenta lub może zakłócić wykonywanie procedur, ocenę badań lub ukończenie badania 	<ul style="list-style-type: none"> W historii inna klinicznie istotna choroba lub stan, które w opinii badacza mogą wiązać się z ryzykiem dla bezpieczeństwa pacjenta lub zakłócać udział w procedurach określonych w badaniu
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba COVID-19 niewyleczona lub z poważnym powikłaniami 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne zakażenie COVID-19 (dodatni wynik testu PCR) w ciągu 90 dni przed skryningiem (jeśli pacjent miał dodatni wynik testu PCR w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem wymagano negatywnego wyniku testu na COVID-19 przy skryningu)
	<ul style="list-style-type: none"> Uzależnienie od alkoholu 	
Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten

<i>EXPLORER-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>EXPLORER-CN</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>VALOR-HCM</i> [na podstawie protokołu badania]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezdolność do przestrzegania wymagań badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezdolność do przestrzegania wymagań badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezdolność do przestrzegania wymagań badania
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krewny pierwszego stopnia członka personelu ośrodka bezpośrednio biorącego udział w badaniu lub sprzedawcy, lub sponsora 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krewny pierwszego stopnia członka personelu ośrodka bezpośrednio biorącego udział w badaniu lub sprzedawcy, lub sponsora 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krewny pierwszego stopnia członka personelu ośrodka bezpośrednio biorącego udział w badaniu lub sprzedawcy, lub sponsora

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w badaniach uczestniczyło 444 chorych na oHCM – 233 otrzymywało mawakamten, a 211 placebo. Średni wiek ocenianej w badaniach populacji był podobny, wynosił około 60 lat, nieco niższy był w badaniu *EXPLORER-CN* – wynosząc ok. 50 lat. Proporcja płci była różna w zależności od badania – w *EXPLORER-HCM* więcej było kobiet (59,4%), w *EXPLORER-CN* włączono więcej mężczyzn (71,6%), zaś w *VALOR-HCM* stosunek płci był bliski 1:1. Średni wskaźnik BMI wskazywał na populację z nadwagą – w dwóch badaniach wynosił około 30 kg/m², a w chińskiej populacji badania *EXPLORER-CN* około 25 kg/m². W badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* w większości uczestniczyli chorzy rasy białej (około 90%), pacjenci pochodzenia azjatyckiego stanowili poniżej 5%, natomiast badanie *EXPLORER-CN* w całości prowadzono w populacji chińskiej.

We włączonych badaniach oceniano populację odpowiadającą kryteriom włączenia do proponowanego programu lekowego. Wszyscy pacjenci mieli stwierdzoną objawową kardiomiopatię przerostową.

W badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obecna była populacja z mniejszym nasileniem objawów, gdzie większość (ponad 70%) stanowili chorzy z II klasą czynnościową NYHA, czyli z niewielkim upośledzeniem aktywności. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM*, gdzie włączano pacjentów wykazujących kryteria kwalifikacji do zabiegów inwazyjnych, ponad 90% chorych miało znacznie ograniczoną aktywność, z objawami przy małych wysiłkach (jak choćby ubieranie się czy mycie) – III klasa czynnościowa NYHA. W badaniu tym kryteria włączenia były szersze niż w programie lekowym, obejmując także IV klasę NYHA (dolegliwości w spoczynku), ale ostatecznie włączono tylko jednego takiego chorego. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła 74-77% w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* i ok. 68% w *VALOR-HCM*, co jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego (LVEF \geq 55%). Średni gradient drogi odpływu lewej komory w spoczynku wynosił około 50 mmHg w badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*, a w *EXPLORER-CN* powyżej 70 mmHg. Natomiast wartości te były większe po próbie Valsalvy (powyżej 70 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* i około 100 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-CN*) oraz po wysiłku – powyżej 80 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*. Wartości te spełniały kryteria przyjęte w programie lekowym: LVOT \geq 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji.

Pacjenci włączeni do badań otrzymywali terapię standardową w postaci leków z grupy beta blokerów lub blokerów kanałów wapniowych, a w badaniu *VALOR-HCM* również dizopiramid (w pozostałych dwóch badaniach lek ten był niedozwolony ze względów bezpieczeństwa). W badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* w ramach SoC leki stosowano w monoterapii – beta blokery u około 75% i 88,9%

pacjentów w tych badaniach, a blokery kanałów wapniowych odpowiednio ok. 17% i 7,4% pacjentów. Z kolei w próbie *VALOR-HCM* monoterapię BB i CCB stosowało jedynie 45% i 15% chorych. Należy zaznaczyć, że w badaniu tym dozwolone było stosowanie tych leków również w skojarzeniach – około 30% pacjentów otrzymywało skojarzenie dwóch leków, a prawie 3% skojarzenie trzech leków.

W badaniu *EXPLORER-HCM* 75% pacjentów miało wykonane testy genetyczne w kierunku HCM (tylko w tym badaniu podano takie informacje), spośród nich u 31% chorych w grupie MAV+SoC i 22% pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono wariant patogenetyczny dla HCM. Z kolei jedynie w badaniu *EXPLORER-CN* oceniano metabolizm CYP2C19 – większość pacjentów charakteryzowała się prawidłowym lub umiarkowanym metabolizmem CYP2C19.

Średnia wartość tętna była podobna we wszystkich badaniach – wynosiła 62-65 uderzeń na minutę. Podobna była również średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi – skurczowe 112-131 mmHg, rozkurczowe 70-76 mmHg. Około jedna trzecia pacjentów z badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* raportowała kardiomiopatię przerostową w rodzinie. Niecałe 20% pacjentów z tych badań miało stwierdzone migotanie przedsionków. Nadciśnienie tętnicze występowało u około 40% pacjentów z *EXPLORER-HCM* w porównaniu do około 60% w *VALOR-HCM*. Niecałe 10% chorych z *EXPLORER-HCM* miało przeprowadzone zabiegi SRT, natomiast wszyscy chorzy z *VALOR-HCM* kwalifikowali się do wykonania takich zabiegów, większość (ponad 85%) do miektomii, a kilkanaście procent do alkoholowej ablacji przegrody. W badaniu *EXPLORER-HCM* podano jeszcze informacje o odsetku chorych z innymi chorobami towarzyszącymi (CAD, otyłością, T2DM, astmą i POChP). W badaniu *EXPLORER-CN* nie przedstawiono tego typu informacji.

Szczegółową charakterystykę populacji włączonej do analizowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Parametr	<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)		<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)		<i>VALOR-HCM</i> (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Liczba chorych						
N	123	128	54	27	56	56
Wiek						
Średnia (SD) [lata]	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)	52,4 (12,1)	51,0 (11,8)	59,8 (14,2)	60,9 (10,5)
Płeć						
Mężczyźni, n (%)	57 (46%)	45 (35%)	41 (75,9%)	17 (63,0%)	29 (51,8%)	28 (50,0%)
Kobiety, n (%)	66 (54%)	83 (65%)	13 (24,1%)	10 (37,0%)	27 (48,2%)	28 (50,0%)
Rasa						
Biała	115 (93%)	114 (89%)			48 (85,7%)	52 (92,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	1 (1%)	5 (4%)			3 (5,4%)	0 (0,0%)
Rdzennie mieszkańcy Ameryki lub Alaski	0	1 (1%)	w całości populacja chińska		–	
Azjatycka	4 (3%)	2 (2%)			2 (3,6%)	0 (0,0%)
Nieznana	3 (2%)	6 (5%)			3 (5,4%)	4 (7,1%)
Region geograficzny						
USA	53 (43%)	55 (43%)				
Hiszpania	17 (14%)	16 (13%)				
Polska	16 (13%)	16 (13%)	–		–	
Inne	37 (30%) ¹	41 (32%) ¹				

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Parametry fizykalne						
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)	25,2 (3,5)	26,1 (3,6)	29,3 (4,8)	31,9 (6,2)
Tętno, średnia (SD) [uderzeń/mi- nutę]	63 (10,1)	62 (10,6)	65,2 (11,4)	64,4 (7,5)	64 (10) ²	63 (10) ²
Skurczowe ciśnienie tętnicze, średnia (SD) [mmHg]	128 (16,2)	128 (14,6)	117,1 (13,1)	112,6 (14,6)	130,4 (16,5)	131,2 (16,6)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, średnia (SD) [mmHg]	75 (10,8)	76 (9,9)	74,4 (9,8)	70,9 (9,7)	74,0 (10,5)	74,2 (8,9)
Wykonanie testów genetycznych w kierunku HCM						
Tak, n (%)	90 (73%)	100 (78%)				
stwierdzenie wariantu patogene- tycznego lub możliwie patogene- tycznego dla HCM, n (%)	28/90 (31%)	22/100 (22%)		–		–
Fenotyp CYP2C19						
Prawidłowy metabolizm			23 (42,6%)	9 (33,3%)		
Umiarkowany metabolizm	–		24 (44,4%)	17 (63,0%)	–	
Wolny metabolizm			7 (13,0%)	1 (3,7%)		
Czas trwania oHCM						
Średnia (SD) [lata]	–			–	7,5 (9,4)	6,7 (7,4)
Historia medyczna						
Kardiomiopatia przerostowa w rodzinie, n (%)	33 (27%)	36 (28%)			17 (30,4%)	15 (26,8%)
Migotanie przedsionków (AF), n (%)	12 (10%)	23 (18%)		–	11 (19,6%)	8 (14,3%)

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Zabiegi zmniejszające grubość przegrody (SRT), n (%)	11 (9%)	8 (6%)				
– Miektomia	1 (1%) ³	2 (2%) ³			48 (85,7%)	49 (87,5%)
– Alkoholowa ablacja przegrody	10 (8%) ³	6 (5%) ³			8 (14,3%)	7 (12,5%)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	57 (46%)	53 (41%)			36 (64,3%)	34 (60,7%)
Hiperlipidemia, n (%)	27 (22%)	39 (30%)				
Choroba niedokrwienna serca (CAD), n (%)	12 (10%)	6 (5%)				
Otyłość, n (%)	15 (12%)	14 (11%)				
Cukrzyca typu 2 (T2DM), n (%)	6 (5%)	7 (6%)				
Astma, n (%)	17 (14%)	11 (9%)				
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), n (%)	2 (2%)	3 (2%)				
Omdlenie lub stan przedomdleniowy, n (%)	bd.	bd.			29 (51,8%)	30 (53,6%)
Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD), n (%)	27 (22%)	29 (23%)			9 (16,1%)	10 (17,9%)
Leczenie towarzyszące HCM						
β bloker (BB), n (%)	94 (76%)	95 (74%)	48 (88,9%)	24 (88,9%)	- BB mono: 26 (46,4%)	- 25 (44,6%)
Bloker kanałów wapniowych (CCB), n (%)	25 (20%)	17 (13%)	4 (7,4%)	2 (7,4%)	- CCB mono: 7 (12,55%)	- 10 (17,9%)
ACEi/ARB	20 (16%) ³	26 (20%) ³			- DIZ mono: 0 (0,0%)	- 2 (3,6%)
MRA	7 (6%) ³	9 (7%) ³			- BB + CCB: 6 (10,7%)	- 10 (17,9%)
					- BB + DIZ: 11 (19,6%)	- 3 (5,4%)
					- CCB + DIZ: 1 (1,8%)	- 2 (3,6%)
					- BB, CCB i DIZ: 2 (3,6%)	- 1 (1,8%)

Camzyos® (mawakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivetto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Leki diuretyczne	22 (18%) ³	22 (17%) ³			- Brak (nietolerancja): 3 (5,4%) - 3 (5,4%)	
Inne			2 (3,7%)	1 (3,7%)		
Klasa czynnościowa NYHA						
II, n (%)	88 (72%)	95 (74%)	44 (81,5%)	18 (66,7%)	4 (7,1%)	4 (7,1%)
III, n (%)	35 (28%)	33 (26%)	10 (18,5%)	9 (33,3%)	51 (91,1%)	52 (92,9%)
IV, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%) ²	0 (0,0%) ²
Parametry oceniające nasilenie oHCM						
pVO ₂ , średnia (SD) [ml/kg/min]	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)		-		-
Stężenie NT-proBNP, średnia geometryczna (CV%) [ng/l]	777 (136) [N=120]	616 (108) [N=126]	810,5 (138,3)	1250,3 (159,9)	mediana 724 (IQR: 291; 1913)	743 (275; 1,196)
Stężenie wysokoczułych troponin sercowych I, średnia geometryczna (CV%) [ng/l]	12,5 (208) [N=120]	12,5 (373) [N=119]	33,5 (325,0)	38,7 (443,1)	mediana 17,3 (IQR: 7,0; 31,6)	12,9 (6,1; 26,0)
Stężenie wysokoczułych troponin sercowych T [µg/l]		-		-	mediana 0,014 (IQR: 0,01; 0,02)	0,011 (0,008; 0,02)
Parametry echokardiograficzne						
LVEF, średnia (SD) [%]	74 (6)	74 (6)	77,8 (6,9)	77,0 (6,7)	67,9 (3,7)	68,3 (3,2)
Maksymalna grubość ściany LV, średnia (SD) [mm]	20 (4)	20 (3)	22,9 (4,9)	24,3 (6,4)		
Wymiar końcowo-rozkurczowy LV, średnia (SD) [mm]	40 (5) [N=122]	41 (5) [N=124]				-
Wymiar końcowo-skurczowy LV, średnia (SD) [mm]	23 (3) [N=96]	24 (4) [N=104]				-

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Grubość przegrody międzykomorowej, średnia (SD) [mm]	17 (3) [N=121]	17 (3) [N=127]			18 (4) ²	17 (4) ²
Grubość ścianki dolno-bocznej, średnia (SD) [mm]	12 (2) [N=118]	11 (2) [N=124]			–	
Gradient LVOT, w spoczynku, średnia (SD) [mmHg]	52 (29)	51 (32)	74,6 (35,1)	73,4 (32,2)	51,2 (31,4)	46,3 (0,5)
Gradient LVOT, po próbie Valsalv, średnia (SD) [mmHg]	72 (32)	74 (32)	106,8 (43,2)	99,8 (41,1)	75,3 (30,8)	76,2 (29,9)
Gradient LVOT, po wysiłku, średnia (SD) [mmHg]	86 (34) [N=122]	84 (36) [N=127]			82,5 (34,7)	85,2 (37,0)
Indeks objętości lewego przedsionka (LAVI), średnia (SD) [ml/m ²]	40 (12) [N=122]	41 (14) [N=128]	43,3 (12,1)	47,5 (14,7)	41,3 (16,5)	40,9 (15,2)
Średnica lewego przedsionka, średnia (SD) [mm]	42 (5)	42 (6)		–	–	
Indeks masy lewej komory (LVMI), średnia (SD) [g/m ²]	112 (27) ³ [N=117]	110 (26) ³ [N=123]	98,6 (45,0)	108,5 (54,8)	119,2 (29,49) ²	122,3 (30,66) ²
E' mierzona od strony bocznej (<i>lateral</i>), średnia (SD) [cm/s]	6 (2) ³ [N=118]	7 (2) ³ [N=126]			6,3 (2,2) ²	7,1 (1,8) ²
E' mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>), średnia (SD) [cm/s]	5 (1) ³ [N=123]	5 (2) ³ [N=127]			4,9 (1,5) ²	5,3 (1,5) ²
E', średnia (SD) [cm/s]				–	5,6 (1,8) ²	6,2 (1,5) ²
Stosunek E/E' mierzony od strony bocznej (<i>lateral</i>), średnia (SD)	15 (6) ³ [N=118]	15 (8) ³ [N=122]			15,5 (7,4) ²	13,5 (5,7) ²

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivetto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Stosunek E/E' mierzony od strony przegrody (septal), średnia (SD)	20 (7) ³ [N=123]	20 (9) ³ [N=127]			19,6 (9,1) ²	18,1 (7,6) ²
Stosunek E/E', średnia (SD)					17,1 (7,9) ²	15,4 (6,2) ²
Szczytowa prędkość fali E, średnia (SD) [cm/s]	88 (25) ³ [N=123]	9 (28) ³ [N=128]				
Szczytowa prędkość fali A, średnia (SD) [cm/s]	80 (26) ³ [N=121]	9 (26) ³ [N=123]			–	
SAM, średnia (SD)	97/119 (82%) ³	102/126 (81%) ³				
Niedomykalność mitralna (dwudzielna), n (%)	117/120 (98%) ³	124/125 (99%) ³			16 (28,6%) ²	11 (19,6%) ² umiarkowana lub większa
Maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (TR), średnia (SD) [cm/s]					264,9 (57,5) ²	255,8 (34,7) ²
Ciśnienie skurczowe prawej komory (RVSP), średnia (SD) [mmHg]	29 (8) ³ [N=43]	27 (8) ³ [N=42]			–	
Jakość życia ⁴						
Ogółem, średnia (SD)	67,2 (17,2)	65,7 (19,6)				
KCCQ ⁵ , n (%)	<25	2 (2%)	3 (3%)			
	≥25 do <50	13 (13%)	16 (17%)	–		–
	≥50 do <75	50 (51%)	41 (43%)			
	≥75	33 (34%)	36 (38%)			
CSS	70,9 (16,3)	70,3 (19,0)	82,4 (16,9)	84,4 (17,0)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
KCCQ ⁵ sumaryczny wynik oceny domen, średnia (SD)	TSS	71,3 (16,6)	69,2 (21,7)			
	PLS	70,4 (18,4)	71,5 (19,1)			
	SLS	71,8 (21,5)	67,3 (24,9)	–		–
	QoLS	55,3 (23,2)	54,8 (22,6)			
Wynik EQ-5D-5L, średnia (SD) ⁶	0,814 (0,190) [N=96]	0,823 (0,168) [N=89]				
Wynik EQ-VAS, średnia (SD) ⁶	70,0 (19,8) [N=96]	69,3 (19,4) [N=89]				
Parametry mierzone w trakcie maksymalnego wysiłku (<i>peak-exercise</i>) CPET, średnia (SD)⁷						
VO ₂ na szczycie wysiłku [ml/kg/min]	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)				
Stosunek V _E /VCO ₂ na szczycie wysiłku	35,4 (5,2)	34,2 (5,5)				
METs na szczycie wysiłku	5,4 (1,4)	5,7 (1,4)				
Siła krążenia na szczycie wysiłku [ml/kg/min × mmHg]	3087,1 (1165,2)	3284,8 (1173,3)				
Czas do uzyskania maksymalnego wysiłku [min]	10,1 (4,0)	10,5 (4,2)				
RER na szczycie wysiłku	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)				
PETCO ₂ na szczycie wysiłku [mmHg]	33,7 (4,5)	34,7 (5,1)				
Parametry mierzone w całym zakresie intensywności wysiłku (<i>nonpeak-exercise</i>) CPET, średnia (SD)⁷						
Spadek V _E /VCO ₂	33,6 (6,2)	32,4 (6,2)				
Siła wentylacji płuc [mmHg]	4,9 (1,4)	5,2 (1,5)				

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Parametr	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-CN (Tian 2023a)		VALOR-HCM (Desai 2022)	
	MAV+SOC, N=123	PBO+SOC, N=128	MAV+SOC, N=54	PBO+SOC, N=27	MAV+SOC, N=56	PBO+SOC, N=56
Próg wentylacji (tj. próg beztlenowy) [ml/kg/min]	11,5 (2,3)	11,5 (2,6)				
PETCO ₂ w spoczynku, [mmHg]	32,5 (4,2)	33,0 (4,3)				
Tempo zmian VO ₂ w zależności od obciążenia	0,75 (0,25)	0,76 (0,26)				

1 obejmowały Izrael, Niemcy, Francję, Czechy, Danię, Holandię, Portugalię, Włochy, Belgię i Wielką Brytanię (w kolejności według liczby pacjentów);

2 dane z publikacji *Cremer 2022*;

3 dane z publikacji *Hegde 2021*;

4 dane z publikacji *Spertus 2021*;

4 w grupie MAV dla N=98, w grupie PBO dla N=96;

6 dane z publikacji *Xie 2022*;

7 dane z publikacji *Wheeler 2023*;

CPET – krążeniowo-oddechowy test wysiłkowy (z ang. *cardiopulmonary exercise testing*);

CV% – współczynnik zmienności (definiowany jako stosunek SD do średniej);

E – prędkość napływu mitralnego (z ang. *mitral inflow*);

E' – prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (z ang. *early diastolic mitral annular velocity*);

E/A – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka (ang. *mitral inflow (E/A), the ratio of mitral inflow (E) and the average of septal and lateral early diastolic mitral annular tissue Doppler velocities (average E/e' ratio)*);

E/E' – stosunek maksymalnej prędkości fali biernego napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (ang. *ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity*);

Lateral – pomiar wykonywany od strony bocznej;

LAVI – indeks objętości lewego przedsionka (z ang. *left atrial volume index*);

LA – lewy przedsionek (z ang. *left atrium*);

LV – lewa komora (z ang. *left ventricular*);

LVMI – indeks masy lewej komory (z ang. *left ventricular mass index*);

LVOT – zawężenie w drodze odpływu lewej komory (z ang. *left ventricular outflow tract obstruction*);

MET – równoważnik metaboliczny (z ang. *metabolic equivalent*);

PETCO₂ – końcowo-wydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (z ang. *partial pressure of end-tidal carbon dioxide*);

RA – prawy przedsionek (z ang. *right atrium*);

RER – współczynnik wymiany oddechowej (z ang. *respiratory exchange ratio*);

RV – prawa komora (z ang. *right ventricular*);

RVSP – ciśnienie skurczowe prawej komory (z ang. *right ventricular systolic pressure*);

SAM – ruch systoliczny przedniego płata zastawki mitralnej (z ang. *systolic anterior motion*);

Septal – pomiar wykonywany od strony przegrody;

TR – maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (z ang. *maximum tricuspid regurgitation velocity*);

VCO₂ – wydalanie dwutlenku węgla (z ang. *carbon dioxide output*);

VE – wentylacja minutowa (z ang. *minute ventilation*);

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

V_E/VCO_2 – stosunek minutowej wentylacji do produkcji dwutlenku węgla (z ang. *minute ventilation to carbon dioxide production*);

VO_2 – zużycie tlenu (z ang. *oxygen consumption*);

Fenotyp CYP2C19: prawidłowy fenotyp uwzględnia genotyp CYP2C19 *1/*1; pośredni fenotyp uwzględnia genotypy *1/*2, *1/*3, i *2/*17; wolny fenotyp uwzględnia genotypy CYP2C19 *2/*2 i *2/*3; szybki fenotyp uwzględnia genotyp CYP2C19 *1/*17; ultra-szybki fenotyp uwzględnia genotyp CYP2C19 *17/*17. W żadnej z grup badania *EXPLORER-CN* nie było pacjentów z szybkim i ultra-szybkim metabolizmem.

Kwestionariusz KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire): OS – całkowity wynik sumaryczny (z ang. *overall summary score*), CSS – sumaryczna ocena kliniczna (z ang. *clinical summary score*), TSS – sumaryczna ocena objawów (z ang. *total symptom score*), PLS – sumaryczna ocena ograniczeń fizycznych (z ang. *physical limitation score*), SLS – sumaryczna ocena ograniczeń społecznych (z ang. *social limitation score*), QoLS – sumaryczna ocena jakości życia (z ang. *quality of life score*); Zakres punktacji wynosi od 0-100 pkt. – wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca.

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

We wszystkich badaniach, tak jak do proponowanego programu lekowego, włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM), z objawami o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA (w badaniu *VALOR-HCM* dopuszczano także klasę IV, ale ostatecznie włączono tylko jednego takiego pacjenta), z frakcją wyrzutową lewej komory $\geq 55\%$ ($\geq 60\%$ w *VALOR-HCM*) i gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji, którzy stosowali zalecane wytycznymi najlepsze leczenie standardowe obejmujące co najmniej leczenie beta-blokerami (BB) lub blokerami kanału wapniowego (CCB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W badaniu *VALOR-HCM* oceniano populację w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym – pacjentów którzy byli kierowani lub u których aktywnie rozważano w okresie ostatnich 12 miesięcy leczenie inwazyjne, ze względu na ciężkie objawy oHCM pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków. Jednak również w tym wypadku, oceniana populacja odpowiadała kryteriami do leczenia w ramach programu lekowego.

Wszystkie kryteria wykluczenia określone dla proponowanego programu były uwzględnione w kryteriach włączenia/wykluczenia dla ocenianych prób.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 1. Wiarygodność zewnętrzna, badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Kryteria w programie lekowym	<i>EXPLORER-HCM</i>	<i>EXPLORER-CN</i>	<i>VALOR-HCM</i>
Kryteria kwalifikacji			
Do programu kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaną, objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM) spełniający następujące kryteria:	diagnoza oHCM zgodna z rekomendacjami ACCF/AHA/ESC	diagnoza oHCM zgodna z rekomendacjami ACCF/AHA/ESC	diagnoza oHCM – niewyjaśniona hipertrofia LV bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV; maksymalna grubość ściany przegrody ≥ 15 mm [lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej]]. Spełnienie kryteriów kwalifikacji do zabiegu zmniejszającego grubość przegrody wg ACCF/AHA 2011
wiek 18 lat i powyżej	wiek ≥ 18 lat	wiek ≥ 18 lat	wiek ≥ 18 lat
klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)	obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA	obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA	<u>kryteria kwalifikacji</u> pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii farmakologicznej utrzymywanie się ciężkiej duszności lub bólu klatki piersiowej (klasa czynnościowa NYHA III lub IV) lub klasa czynnościowa NYHA II z omdleniem wywołanym wysiłkiem lub stanem przedomdleniowym) <u>charakterystyka wyjściowa</u> NYHA II (z omdleniami wysiłkowymi), MAV + SoC vs PBO + SoC: 4 (7,1%) vs 4 (7,1%) NYHA \geq III, MAV + SoC vs PBO + SoC: 52 (92,9%) vs 52 (92,9%) do udziału w badaniu dopuszczano chorych z objawami o nasileniu IV klasy czynnościowej wg NYHA, jednak ostatecznie włączono tylko jednego takiego pacjenta (0,9%), zdecydowana większość uczestników badania (99,1%) miała objawy o nasileniu II lub III klasy czynnościowej wg NYHA, zgodnie z kryteriami leczenia w ramach programu lekowego

Kryteria w programie lekowym	EXPLORER-HCM	EXPLORER-CN	VALOR-HCM
frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 55% i powyżej	frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ (oceniona w echokardiografii przezklatkowej w spoczynku)	frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ (oceniona w echokardiografii przezklatkowej w spoczynku)	frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 60\%$ oceniona w echokardiografii
stosowanie leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii	<p><u>kryteria kwalifikacji</u></p> <p>pacjenci włączani do badania powinni stosować optymalne, dobrze tolerowane leczenie oHCM (np. beta-blokery, werapamil, diltiazem) w stabilnych dawkach w ciągu 2 tygodni przed skryningiem oraz przez cały okres trwania badania; kwalifikowano także pacjentów, niestosujących leczenia oHCM (jeśli zostało to uznane za zasadne postępowanie, np. z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań), pod warunkiem, że nie planowano rozpoczęcia leczenia podczas trwania badania</p> <p><u>charakterystyka wyjściowa (standardowe leczenie oHCM stosowane przez pacjentów)</u></p> <p>Beta-blokery: MAV + SoC vs PBO + SoC: 94 (76%) vs 95 (74%) Blokery kanałów wapniowych: MAV + SoC vs PBO + SoC: 25 (20%) vs 17 (13%) brak: MAV + SoC vs PBO + SoC: 4 (3,3%) vs 16 (12,5%)</p> <p>w badaniu dozwolone było stosowanie beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego w monoterapii, takie leczenie odnotowano u większości pacjentów (MAV + SoC vs PBO + SoC: 119/123 [96,7%] vs 112/128 [87,5%])</p>	<p><u>kryteria kwalifikacji</u></p> <p>dopuszczano leczenie standardowe kardiomiopatii przerostowej obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem; pacjenci powinni stosować optymalne, dobrze tolerowane leczenie w stabilnych dawkach (przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem oraz w czasie badania podczas utrzymywania podwójnego zaślepienia)</p> <p><u>charakterystyka wyjściowa (standardowe leczenie oHCM stosowane przez pacjentów:</u></p> <p>88,9% pacjentów stosowało beta-adrenolityki, 7,4% pacjentów – blokery kanału wapniowego, 3,7% - inne</p> <p>w badaniu dozwolone było stosowanie beta-blokerów i blokerów kanału wapniowego, takie leczenie odnotowano u większości pacjentów (MAV + SoC vs PBO + SoC: 52 [96,3%] vs 26 [96,3%])</p>	<p><u>kryteria kwalifikacji</u></p> <p>leczenie standardowe oHCM w maksymalnej tolerowanej dawce, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid (w stabilnych dawkach ≥ 2 tyg. przed skryningiem oraz w aktywnej fazie badania) lub stwierdzona nietolerancja takiego leczenia w przeszłości</p> <p><u>charakterystyka wyjściowa:</u></p> <p>w badaniu dopuszczano stosowanie beta-adrenolityków, blokerów kanału wapniowego i dizopiramidu w monoterapii lub w skojarzeniu, największy odsetek pacjentów stosował BB w monoterapii (45,5%), CCB w monoterapii stosowało 15,2% chorych, 2 pacjentów stosowało DIZ w monoterapii, pozostali chorzy stosujący leczenie otrzymywali i wymienione leki w skojarzeniu; u 5,4% nie stosowano żadnych leków z powodu ich nietolerancji</p>
gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji	szczytowy (<i>peak</i>) gradient LVOT spoczynkowy, po próbie Valsalvy lub po wysiłku ≥ 50 mmHg	szczytowy (<i>peak</i>) gradient LVOT spoczynkowy lub po próbie Valsalvy ≥ 50 mmHg	dynamiczny gradient LVOT spoczynkowy lub po prowokacji (próba Valsalvy, wysiłek fizyczny) ≥ 50 mmHg
Kryteria zakończenia lub przerwania udziału w programie			
Należy zakończyć leczenie, jeśli wartość LVEF dwukrotnie	jeśli LVEF wynosiło $< 50\%$, czasowo przerywano leczenie, które następnie włączano wyłącznie przy powrocie prawidłowych wartości ocenianego parametru (jeśli utrzymywało się LVEF $< 50\%$, trwale	w przypadku stwierdzenia LVEF $< 50\%$ czasowo przerywano leczenie MAV, jeśli nieprawidłowa wartość (LVEF $< 50\%$) utrzymywała się, trwale	trwałe zakończenie leczenia następowało w przypadku utrzymywania się obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF $< 50\%$) po ponownym

Kryteria w programie lekowym	EXPLORER-HCM	EXPLORER-CN	VALOR-HCM
wyniesie <50% w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg na dobę	przerywano leczenie MAV i pacjent otrzymywał placebo)	przerywano leczenie MAV (pacjent otrzymywał placebo)	włączeniu leczenia MAV w dawce 2,5 mg następującego po przerwaniu leczenia z powodu LVEF <50%,
Należy tymczasowo przerwać leczenie, gdy LVEF wynosi <50%, a następnie ponownie rozpocząć leczenie po 4 tygodniach, jeśli LVEF wynosi ≥ 50%	w badaniu dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w sytuacji spadku LVEF <50%, następnie na wizycie kontrolnej przeprowadzonej po 2-4 tygodniach od przerwania leczenia dokonywano powtórnej oceny, i jeśli parametr powrócił do normy (LVEF ≥50%), pacjent ponownie otrzymywał lek w zredukowanej dawce – 2-4 tygodnie po wizycie	dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w przypadku stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%), następnie planowano wizytę kontrolną po 2-4 tyg., jeśli podczas wizyty odnotowano powrót ocenianego parametru do akceptowalnego poziomu (LVEF ≥50%), ponownie włączano leczenie w dawce zredukowanej o jeden stopień	leczenie przerywano w przypadku stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%), wizytę kontrolną planowano po 2-4 tyg., jeśli podczas wizyty odnotowano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) do wartości ≥50%, ponownie włączano leczenie w zredukowanej dawce
Kryteria wyłączenia			
Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku	nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku	nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku
Okres ciąży i kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody antykoncepcji;	kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję (szczegółowo wymieniono dopuszczane metody) od momentu skryningu do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku	kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję (w protokole szczegółowo wymieniono dopuszczalne metody) od momentu skryningu do 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku	kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję (w protokole szczegółowo wymieniono dopuszczalne metody) od momentu skryningu do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
Jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentów ze stwierdzonym fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 oraz nieustalonym fenotypem CYP2C19	stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 było niedozwolone dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (od ≤14 dni przed skryningiem do zakończenia badania) nie ustalano fenotypu CYP2C19 u pacjentów	autorzy oceniali fenotyp CYP2C19, wolny metabolizm CYP2C19 odnotowano u 13,0% (n = 7) pacjentów w grupie interwencji i u 3,7% (n = 1) w grupie kontrolnej stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 było niedozwolone dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, bez względu na fenotyp CYP2C19,	stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 było niedozwolone dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (od ≤14 dni przed skryningiem do zakończenia badania) nie ustalano fenotypu CYP2C19 u pacjentów
Jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4	stosowanie silnych inhibitorów CYP2C19 oraz silnych inhibitorów CYP3A4 w ogólnie nie było dozwolone w trakcie badania (od ≤14 dni przed skryningiem do zakończenia badania)	stosowanie silnych inhibitorów CYP2C19 oraz silnych inhibitorów CYP3A4 w ogólnie nie było dozwolone w trakcie badania (od ≤14 dni przed skryningiem do zakończenia badania)	stosowanie silnych inhibitorów CYP2C19 oraz silnych inhibitorów CYP3A4 w ogólnie nie było dozwolone w trakcie badania (od ≤14 dni przed skryningiem do zakończenia badania)
Legenda:	pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencją ocenianą w analizowanych badaniach był mawakamten (MAV), a komparatorem – placebo dopasowane wyglądem do leku, obydwa dodane do standardowej terapii (SoC). W próbach *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM* początkowo stosowano MAV w dawce 5 mg p.o. raz dziennie. W próbie *EXPLORER-CN* rozpoczynano leczenie MAV od niższej dawki (2,5 mg p.o. raz dziennie), co autorzy uzasadnili faktem, że w populacji chińskiej, stanowiącej populację ocenianą w badaniu, obserwuje się niższą średnią masę ciała oraz większą częstość występowania wolnego metabolizowania CYP2C19 (co odpowiada za zmniejszenie klirensu MAV).

Czas leczenia w fazie z randomizacją, z kontrolą placebo wynosił 30 tygodni w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* oraz 16 tyg. w próbie *VALOR-HCM* (następnie następował okres 16 tyg., kiedy wszyscy pacjenci otrzymywali MAV).

W każdej z prób dopuszczano zmianę wyjściowej dawki MAV prowadzoną zgodnie z protokołem w określonych punktach czasowych. W początkowym okresie badania jedyną dopuszczaną modyfikacją była redukcja dawki MAV, a dopiero po 8 tygodniach stosowania leku dopuszczano zwiększenie dawki leku o jeden stopień pod warunkiem spełnienia odpowiednich kryteriów. W badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* wprowadzono dwustopniowe zwiększanie dawkowania (odpowiednio w 8. i 14. oraz w 8. i 12. tyg.) do maksymalnej dawki 15 mg, a w próbie *EXPLORER-CN* – trzystopniowe (w 8., 14., 12. tyg.). Decyzję dotyczącą zmiany dawkowania podejmowano na podstawie parametrów ocenianych w echokardiografii przezklatkowej (LVEF, gradient drogi odpływu lewej komory w próbie Valsalvy) oraz stężenia mawakamtenu w surowicy zmierzonego przed podaniem kolejnej dawki leku (dotyczy wyłącznie badań *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*). Dopuszczalne dawki MAV obejmowały 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oraz 15 mg raz dziennie w próbach *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*, a w próbie *EXPLORER-CN* również 1 mg (zmniejszenie dawki wyjściowej 2,5 mg o jeden stopień). W badaniu *VALOR-HCM* pacjenci z grupy placebo po 16 tygodniach rozpoczynali leczenie MAV w dawce początkowej 5 mg raz dziennie (w kolejnych tygodniach dopuszczano modyfikację dawkowania leku na podobnych zasadach jak w grupie interwencji w pierwszym etapie badania); a chorzy leczeni MAV w pierwszej fazie badania kontynuowali leczenie dawką stosowaną w 16. tygodniu.

W grupie kontrolnej pacjenci stosowali placebo dawkowane analogicznie jak w grupie interwencji, placebo miało postać kapsułki o wyglądzie identycznym jak kapsułka mawakamtenu stosowana w grupie interwencji. W celu utrzymania zaślepienia stosowanej interwencji dostosowanie dawkowania podczas

badania było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi i wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia lub o nieplanowanych wizytach.

W każdym z badań dopuszczano standardowe leczenie (SoC) kardiomiopatii przerostowej obejmujące stosowanie beta-blokerów lub blokerów kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem). Wymagano stosowania leków w stabilnych dawkach przez ≥ 2 tygodnie przed skryningiem oraz przez cały czas trwania badania (w próbach *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM* podano informację, że dopuszczano korektę dawkowania, jeśli wymagała tego sytuacja kliniczna, np. w przypadku pojawienia się obaw dotyczących bezpieczeństwa pacjenta). W próbie *VALOR-HCM* do dozwolonych leków należał także lek antyarytmiczny, di-zopiramid (w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* jego stosowanie było niedozwolone). W badaniach *EXPLORER*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM* jako leki niedozwolone w okresie od ≤ 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania wyróżniono także: umiarkowane i silne inhibitory cytochromu CYP2C19, silne inhibitory cytochromu CYP3A4, wyciąg z dziurawca, suplementy biotyny, a także cybenzolinę i ranolazynę (wyłącznie *EXPLORER-CN*), niedozwolone było także wcześniejsze (≥ 28 dni przed skryningiem) i aktualne stosowanie leków kardiotoksycznych, w tym doksorubicyny.

W każdym z analizowanych badań dopuszczano czasowe przerwanie leczenia MAV w sytuacji stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF $< 50\%$), a w części prób także w przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia leku w osoczu > 1000 ng/ml (*EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*), wydłużenia skorygowanego wg metody Fridericia odstępu QT powyżej normy (*EXPLORER-HCM*) lub innych powodów wymagających przerwania leczenia w opinii badacza, np. występowanie działań niepożądanych (*EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*). Następnie, po 2-4 tygodniach planowano wizytę kontrolną, w trakcie której oceniano możliwość ponownego włączenia leku w dawce zredukowanej o jeden stopień (wymagano powrotu ocenianego parametru do normy). Utrzymywanie się nieprawidłowych wartości ocenianych parametrów wiązało się z trwałym zakończeniem leczenia MAV (w badaniu *EXPLORER-CN* chory otrzymywał placebo). W celu zachowania zaślepienia wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia. Do zdarzeń wymagających trwałego zakończenia leczenia, wymienionych w badaniach, należały: obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory do wartości $\leq 30\%$, spełnienie wszystkich kryteriów możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, *drug-induced liver injury*), niekorzystny wpływ leczenia MAV na bezpieczeństwo i/lub dobre samopoczucie pacjenta (w opinii badacza), nowe rozpoznanie lub pogorszenie istniejącej niewydolności serca związanej z dysfunkcją skurczową (wyłącznie *EXPLORER-CN*) oraz życzenie pacjenta lub sponsora.

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat interwencji stosowanych w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

	<i>EXPLORER-HCM</i>		<i>EXPLORER-CN</i> ¹		<i>VALOR-HCM</i> ²	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
Dawkowanie leków	<p>Mawakamten (MAV) – początkowo 5 mg p.o. 1x dziennie, następnie dostosowano dawkowanie w celu osiągnięcia docelowej redukcji gradientu w LVOT oraz stężenia leku w osoczu (350-700 ng/ml); przy wymaganej wartości LVEF \geq50% decyzję podejmowano na podstawie stężenia leku we krwi, w 4., 6., 8. i 12. tygodniu prowadzono ocenę pod kątem konieczności zmniejszenia dawki leku, a w 6. i 12. także pod kątem zwiększenia dawki; zmianę dawkowania przeprowadzano po 2 tyg., dopuszczalne dawki leku: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg dziennie</p>	<p>Placebo (PBO) dopasowane wyglądem do leku³; analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji. W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawki było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS) na podstawie danych otrzymywanych z ośrodków</p>	<p>Mawakamten (MAV): początkowo 2,5 mg[^] p.o. (1x dziennie) następnie dostosowywano dawkowanie zgodnie z protokołem, decyzja na podstawie obrazu w TTE oraz stężenia leku w osoczu mierzonych przed podaniem kolejnej dawki, dopuszczano redukcję dawki w 6 tyg. oraz zwiększenie dawki w 8., 14. i 20. tyg.; dopuszczalne dawki: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg dziennie.</p>	<p>Placebo (PBO): kapsułki dopasowane wyglądem do leku³; analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji. W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawkowania było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS).</p>	<p>Mawakamten (MAV): początkowo 5 mg p.o. 1x dziennie, dopuszczano zmianę dawkowania leku w określonych punktach czasowych w zależności od wyniku badania echokardiograficznego (dopuszczano redukcję dawki w 4 tyg. oraz zwiększenie dawki w 8. i 12. tyg.), dopuszczalne dawki: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg dziennie</p>	<p>Placebo (PBO): kapsułki dopasowane wyglądem do leku³; analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji. W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawkowania (utrzymanie dawkowania, zwiększenie lub redukcja dawki) było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS).</p>
	+ SoC		+ SoC		+ SoC	
Czas leczenia	30 tygodni		30 tygodni		16 tyg.+ 16. tyg. (tylko MAV)	
Modyfikacja dawkowania	Dopuszczano <u>czasowe przerwanie leczenia</u> w sytuacji wystąpienia określonych kryteriów: spadek LVEF <50%, stężenie leku w osoczu >1000 ng/ml lub wydłużenie skorygowanego wg metody Fridericia		Dopuszczano <u>czasowe przerwanie leczenia</u> w sytuacji stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%) lub wysokiego stężenia leku w osoczu (>1000 ng/ml) w pomiarze wykonanym przed podaniem kolejnej		Dopuszczano <u>czasowe przerwanie leczenia</u> w przypadku stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%) (ponadto badacz może rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs, SAEs lub z	

Camzyos® (mawakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

	EXPLORER-HCM		EXPLORER-CN ¹		VALOR-HCM ²	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
	<p>odstępu QT powyżej normy. Po przerwaniu leczenia dokonywano oceny po 2-4 tygodniach, jeśli nieprawidłowy parametr powrócił do normy określonej w protokole, pacjent ponownie otrzymywał lek w zredukowanej dawce – 2-4 tygodnie po wizycie. Wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia w celu zachowania zaślepienia.</p> <p><u>Trwałe zakończenie leczenia:</u> następowało w jednej z następujących sytuacji: ciąża, obniżenie LVEF $\leq 30\%$, nowa lub zaostrzająca się niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową, zniesienie zaślepienia na życzenie badacza, kontynuacja stosowania leku ma niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo lub dobre samopoczucie pacjenta (wg badacza), spełnienie wszystkich kryteriów dla możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, z ang. <i>drug-induced liver injury</i>), życzenie pacjenta lub sponsora.</p>		<p>dawki (ponadto badacz może rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs, SAEs lub z innego powodu). Wizytę kontrolną planowano po 2-4 tyg., jeśli podczas wizyty odnotowano powrót ocenianych parametrów do akceptowalnego poziomu (LVEF $\geq 50\%$, stężenie leku w osoczu < 700 ng/ml), ponownie włączano leczenie w dawce zredukowanej o jeden stopień. Jeśli utrzymywały się nieprawidłowe wartości parametrów, pacjent otrzymywał placebo.</p> <p>Możliwe było <u>trwałe zakończenie leczenia</u> w przypadku utrzymywania się powodów, które spowodowały czasowe przerwania leczenia. Zakończenie leczenia lub wycofanie z badania następowało również w jednej z następujących sytuacji: spełnienie wszystkich kryteriów dla możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, z ang. <i>drug-induced liver injury</i>), ciąża, obniżenie LVEF $\leq 30\%$, nowe rozpoznanie lub pogorszenie istniejącej NS związanej z dysfunkcją skurczową, zniesienie zaślepienia na życzenie badacza, kontynuacja stosowania leku ma niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo lub dobre samopoczucie pacjenta (wg badacza), życzenie pacjenta lub sponsora</p>		<p>innego powodu). Wizytę kontrolną planowano po 2-4 tyg., jeśli podczas wizyty odnotowano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) do wartości $\geq 50\%$, ponownie włączano leczenie w zredukowanej dawce. Jeśli obniżenie LVEF utrzymywało się, wymagało to trwałego zakończenia leczenia.</p> <p><u>Trwałe zakończenie leczenia:</u> następowało w jednej z następujących sytuacji: ciąża, utrzymywanie się obniżonej LVEF $< 50\%$ po ponownym włączeniu leczenia MAV w dawce 2,5 mg następującego po przerwaniu leczenia z powodu LVEF $< 50\%$, obniżenie LVEF $\leq 30\%$, zniesienie zaślepienia na życzenie badacza, kontynuacja stosowania leku ma niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo lub dobre samopoczucie pacjenta (wg badacza), spełnienie wszystkich kryteriów dla możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, z ang. <i>drug-induced liver injury</i>), życzenie pacjenta lub sponsora.</p>	
Leczenie dozwolone	<p>Standardowe leczenie kardiomiopatii przerostowej, w tym stosowanie beta-adrenolityków lub blokerów kanału wapniowego w monoterapii w stabilnych dawkach w ciągu 2 tygodni przed skryningiem oraz przez cały okres trwania badania; niedozwolone było stosowanie dizopiramidu.</p>		<p>Leczenie standardowe kardiomiopatii, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem w monoterapii. Wymagano, aby pacjenci stosowali optymalne, dobrze tolerowane leczenie przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem. Należy utrzymywać stabilne dawkowanie przez cały czas trwania badania (z wyjątkiem sytuacji, gdy pojawiają się obawy dotyczące bezpieczeństwa pacjenta lub związane z tolerancją leczenia).</p>		<p>Leczenie standardowe oHCM stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid (wybór terapii przez badacza, zgodnie z wytycznymi leczenia HCM) lub stwierdzona nietolerancja takiego leczenia w przeszłości. Pacjenci powinni stosować optymalne, dobrze tolerowane leczenie przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem. Zalecano stosowanie leków w stabilnych dawkach (ewentualnie dopuszczano zmianę leczenia jeśli wymagała tego sytuacja kliniczna).</p>	

	EXPLORER-HCM		EXPLORER-CN ¹		VALOR-HCM ²	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
Leczenie niedozwolone	Niedozwolone było stosowanie dizopiramidu podczas badania		Niedozwolone było wcześniejsze (≥ 28 dni przed badaniem) oraz aktualne (≤ 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania) stosowanie leków kardiotoxycznych, w tym dokсорubicyny Od 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania niedozwolone było stosowanie następujących leków: dizopiramid, cybenzolina, ranolazyna, umiarkowane i silne inhibitory CYP2C19 oraz silne inhibitory CYP3A4, wyciąg z dziurawca, suplementy biotyny		Niedozwolone było wcześniejsze (≥ 28 dni przed badaniem) oraz aktualne (≤ 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania) stosowanie leków kardiotoxycznych, w tym dokсорubicyny; od 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania nie było dozwolone stosowanie następujących leków: umiarkowane i silne inhibitory CYP2C19 oraz silne inhibitory CYP3A4, wyciąg z dziurawca, suplementy biotyny.	
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	–		–		Preparaty multiwitamin zawierające biotynę powinny być stosowane >24h przed wizytą.	
Źródło danych	Olivotto 2020, Ho 2020		Tian 2023, Tian 2023a		Desai 2021, Desai 2022, Desai 2023	

W badaniu *EXPLORER-CN* faza przedłużona badania, w której wszyscy pacjenci stosowali MAV przez 48 tyg. następowała po fazie z randomizacją (MAV vs PBO). Próba *VALOR-HCM* obejmowała następujące etapy: 16 tyg. fazy badania z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo, 16 tyg. fazy z aktywną kontrolą (wszyscy pacjenci stosowali MAV) oraz 96 tyg. fazy przedłużonej. Pacjenci, którzy ukończyli próbę *EXPLORER-HCM* po 8-tygodniowym okresie *washout* leku mogli wziąć udział w badaniu *MAVA-LTE*, w którym prowadzono długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MAV (stanowili wyróżnioną w badaniu kohortę opisywaną jako *EXPLORER-LTE*).

Decyzja o utrzymaniu randomizacji w badaniu *VALOR-HCM* jedynie przez 16 tygodni była podyktowana względami etycznymi. Kierownictwo badania uznało za dopuszczalne odroczenie SRT w populacji z wysokimi objawami do 16 tygodni, ale nie dłużej, biorąc pod uwagę czas wystąpienia korzystnych efektów mawakamtenu i schemat SRT. Po zakończeniu 16-tygodniowej, randomizowanej, kontrolowanej części badania, wszystkim pacjentom, również tym, którzy otrzymywali placebo, zaoferowano możliwość kontynuowania badania LTE, podczas którego wszyscy otrzymywali mawakamten. Po 16 tygodniach zdecydowana większość (95%) pacjentów, w tym 93% pacjentów w grupie placebo, zdecydowała się kontynuować tę aktywną fazę badania, zamiast kontynuować kwalifikację do SRT.

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat dawkowania leków w fazie przedłużonej prób *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM* oraz w badaniu *MAVA-LTE* (dane dla kohorty *EXPLORER-LTE*).

Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w fazie przedłużonej badań *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM* oraz w kohorcie *EXPLORER-LTE*.

	<i>EXPLORER-LTE</i> ¹	<i>EXPLORER-CN</i> ²	<i>VALOR-HCM</i> ³
Dawkowanie leków	<p>Mawakamten (MAV): dawka początkowa 5 mg p.o. raz dziennie, dostosowywano dawkę w 4., 8., 12., tygodniu, tak aby osiągnąć docelowy gradient drogi odpływu LV w próbie Valsalvy (≤ 30 mmHg) oraz spoczynkową frakcję wyrzutową LV ($\geq 50\%$), w 24. tygodniu dostosowywano dawkę pacjentów, którzy nie uzyskali docelowego powyślikowego gradientu LVOT (< 50 mmHg) dopuszczalne dawki: 2,5, 5, 10, 15 mg dziennie</p>	<p>Mawakamten (MAV): pacjenci leczeni wcześniej MAV kontynuowali leczenie w dawce stosowanej w 30 tyg. badania; pacjenci otrzymujący wcześniej placebo rozpoczynali stosowanie MAV w dawce 2,5 mg 1x dziennie, następnie dostosowywano dawkowanie leku zgodnie z protokołem w określonych punktach czasowych, decyzję podejmowano na podstawie obrazu w echokardiografii (dopuszczano redukcję dawki w 36. tyg. oraz zwiększenie dawki w 42., 54. oraz 66. tyg. w okresie utrzymywania podwójnego zaślepienia</p>	<p>Mawakamten (MAV): kontynuowano stosowanie MAV raz dziennie, dopuszczano zwiększenie dawki na dowolnej wizycie maksymalnie do 15 mg/dz., jeśli frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosiła $\geq 50\%$ a gradient w LVOT po próbie Valsalvy ≥ 30 mmHg lub powyślikowy gradient LVOT ≥ 50 mmHg w dowolnym momencie dopuszczano zmniejszenie dawki, jeśli istniały obawy dotyczące bezpieczeństwa pacjenta. stosowana dawka leku pozostawała zaślepiena, jeśli sponsor nie zdecydował o</p>

	<i>EXPLORER-LTE</i> ¹	<i>EXPLORER-CN</i> ²	<i>VALOR-HCM</i> ³
		dawkowanie było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS), a w okresie <i>open-label</i> dawkowanie było dostosowywane przez badacza w oparciu o wyniki badania TTE wykonanego w lokalnym ośrodku	zniesieniu zaślepienia po przeprowadzeniu analizy głównej).
Czas leczenia	252 tygodnie	48 tygodni	96 tygodni
Źródło danych	<i>Wheeler 2023a</i>	<i>Tian 2023, Tian 2023a</i>	<i>Desai 2021, Desai 2022, Desai 2023</i>

1 dane dla kohorty *EXPLORER-LTE* wyróżnionej w badaniu *MAVA-LTE* (NCT03723655), do której włączono pacjentów biorących wcześniej udział w badaniu *EXPLORER-HCM*;

2 dane wyłącznie dla fazy przedłużonej LTE badania *EXPLORER-CN*, dane dla fazy z randomizacją przedstawiono powyżej;

3 dane wyłącznie dla fazy przedłużonej LTE badania *VALOR-HCM*, dane dla wcześniejszych faz badania przedstawiono powyżej;

W badaniu *MAVA-LTE* pacjenci włączani do kohorty *EXPLORER-LTE* rozpoczęli stosowanie MAV w dawce 5 mg (analogicznie jak w próbie *EXPLORER-HCM*), następnie dostosowywano dawkę w punktach czasowych zdefiniowanych w protokole (4., 8., 12. tydzień), tak aby osiągnąć docelowy gradient drogi odpływu LV w próbie Valsalvy (≤ 30 mmHg) oraz spoczynkową frakcję wyrzutową LV ($\geq 50\%$). W fazie LTE badania *EXPLORER-CN* pacjenci kontynuowali dawkę leku stosowaną w poprzedniej fazie badania (chorzy leczeni MAV przez pierwsze 30 tyg.) lub rozpoczęli leczenie MAV od dawki początkowej 2,5 mg raz dziennie (dotyczy chorych otrzymujących wcześniej placebo), a w próbie *VALOR-HCM* wszyscy pacjenci kontynuowali dawkę MAV stosowaną na wcześniejszym etapie (faza z aktywną kontrolą, 16 tyg.). W każdej z prób w protokole opisano szczegółowo dopuszczalne schematy modyfikacji dawkowania, w których decyzja o zmianie dawki leku opierała się na ocenie parametrów echokardiograficznych (gradient LVOT, LVEF). Wszystkie z wymienionych prób LTE są aktualnie trwającymi badania, częściowe wyniki opublikowano dla kohorty *EXPLORER-LTE* (badanie *MAVA-LTE*) oraz dla próby *VALOR-HCM*.

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

5.4.1.1 Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna na leczenie była złożonym punktem końcowym, który oceniono w badaniu *EXPLORER-HMC*. Odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie poprawy wydolności wysiłkowej pVO₂ o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawy objawów o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, lub uzyskanie poprawy pVO₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA.

Informacje o liczbie i odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie podsumowano w tabeli poniżej, zamieszczono w niej również wyniki raportowane dla poszczególnych składowych tego złożonego punktu końcowego. Przedstawiono zarówno różnice pomiędzy grupami, raportowane przez autorów badania, a także wyniki własnych obliczeń.

Tabela 19. Odpowiedź kliniczna (złożony punkt końcowy); MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020).

Punkt końcowy	MAV+SoC n/N (%*)	PBO+SoC n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Odpowiedź kliniczna: poprawa pVO ₂ o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO ₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA	45/123 (36,6%)	22/128 (17,2%)	2,13 (1,36; 3,32) p = 0,0009	0,19 (0,09; 0,30) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0004	19,4 (8,7; 30,1) p = 0,0005
Poprawa pVO ₂ o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA	41/123 (33,3%)	18/128 (14,1%)	2,37 (1,44; 3,89) p = 0,0006	0,19 (0,09; 0,30) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002	19,3 (9,0; 29,6)
Poprawa pVO ₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%)	29/123 (23,6%)	14/128 (10,9%)	2,16 (1,20; 3,88) p = 0,0104	0,13 (0,03; 0,22) NNT = 8 (5; 30) p = 0,0074	12,6 (3,4; 21,9)
Poprawa pVO ₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, n (%)	25/123 (20,3%)	10/128 (7,8%)	2,60 (1,30; 5,19) p = 0,0066	0,13 (0,04; 0,21) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0039	12,5 (4,0; 21,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] efekt obliczony przez autorów badania – różnica odsetków między grupami podana w punktach procentowych [p.p.].

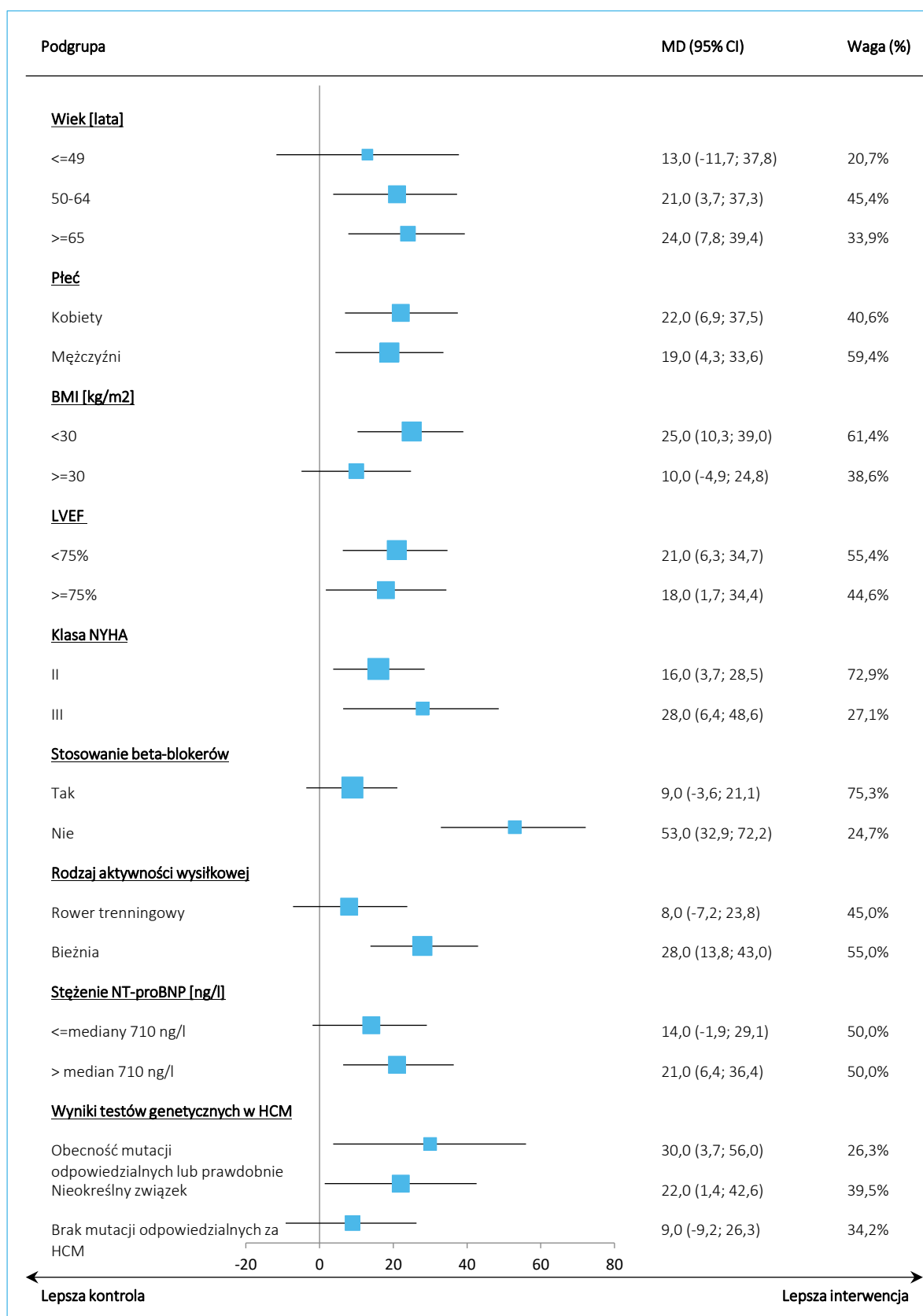
Pacjenci, u których do standardowej terapii dodano leczenie mawakamtenem uzyskiwali istotnie częściej kliniczną odpowiedź na leczenie, niż chorzy leczeni jedynie standardowo: 36,6% vs 17,2%, różnica 19,4 (95% CI: 8,7; 30,1) punktów procentowych (p = 0,0005). Istotność statystyczną różnic pomiędzy

grupami potwierdzały również własne obliczenia: $RB = 2,13$ (95% CI: 1,36; 3,32), $p = 0,0009$, $NNT = 6$ (95% CI: 4; 12).

Odnotowano również istotne różnice w prawdopodobieństwie uzyskania określonej poprawy zużycia tlenu oraz poprawy klasy czynnościowej NYHA, według definicji składających się na złożony punkt końcowy odpowiedzi klinicznej – w każdym z wyróżnionych punktów końcowych opartych o te parametry obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów z poprawą po zastosowaniu mawakamtenu.

Autorzy badania *EPLORER-HCM* przeprowadzili również analizę klinicznej odpowiedzi na leczenie w wybranych na podstawie charakterystyk wyjściowych podgrupach pacjentów – dane te podsumowano na wykresie poniżej. Ogółem, obserwowano spójność wyników pomiędzy obserwacjami głównej analizy, a przeprowadzoną analizą w podgrupach.

Wykres 3. Odpowiedź kliniczna (złożony punkt końcowy) w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020).



5.4.1.2 Całkowita odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *EXPLORER-HCM* wyróżnili również całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej (NYHA I) oraz gradient LVOT <30 mmHg (oznaczający brak cech zawężenia drogi odpływu) we wszystkich kategoriach pomiaru (spoczynkowy, po wysiłku, po próbie Valsalvy). Podobny punkt rozpatrywano w badaniu *EXPLORER-CN* – uzyskanie klasy czynnościowej I wg NYHA, oraz gradientu w LVOT <30 mmHg w zakresie pomiaru spoczynkowego oraz po próbie Valsalvy. Z uwagi na nie do końca zgodne definicje, odstąpiono od metaanalizy wyniku obu tych badań. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Całkowita odpowiedź na leczenie; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020) oraz *EXPLORER-CN* (Tian 2023a).

Badanie	MAV+SoC n/N (%*)	PBO+SoC n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020):	32/117 (27,4%)	1/126 (0,8%)	34,46 (4,78; 248,20) p = 0,0004	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	26,6 (18,3; 34,8)
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	14/54 (25,9%)	1/27 (3,7%)	7,00 (0,97; 50,47) p = 0,0535	0,22 (0,09; 0,36) p = 0,0015	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] efekt obliczony przez autorów badania – różnica odsetków między grupami podana w punktach procentowych [p.p.].

W badaniu *EXPLORER-HCM* pacjenci leczeni mawakamtenem dodanym do standardowej terapii znacznie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie w porównaniu z chorymi otrzymującymi standardowe leczenie – 27,4% vs 0,8%, co było znamiennej statystycznie różnicą: 26,6 (95% CI: 18,3; 34,8) punktów procentowych. Obserwowaną istotność potwierdziły również własne obliczenia: RB = 34,46 (95% CI: 4,78; 248,20), p = 0,0004, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). W próbie *EXPLORER-CN* również obserwowano większy odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią w grupie otrzymującej mawakamten wraz ze standardową terapią, ale przeprowadzone obliczenia nie wskazywały istotnego efektu, należy jednak zaznaczyć, że liczebność populacji poddanej ocenie w tym badaniu była 3-krotnie niższa: RR = 7,00 (95% CI: 0,97; 50,47), p = 0,0535 (istotność odnotowano jedynie w przypadku oceny różnicy ryzyka, natomiast ryzyko względne nie było znamienne statystycznie; autorzy badania nie przedstawili dla tego punktu końcowego własnej oceny różnic).

5.4.2 Objawy niewydolności serca – klasa czynnościowa NYHA

5.4.2.1 Poprawa klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1

We wszystkich trzech analizowanych badaniach oceniono punkt końcowy w postaci poprawy klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1. W poniższej tabeli przedstawiono informacje o liczbie i odsetku pacjentów, którzy uzyskali taką poprawę czynności kardiologicznej, a także zaprezentowano różnicę w odsetku pacjentów pomiędzy analizowanymi grupami podaną przez autorów publikacji. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki własnej oceny różnic między grupami (RB, RD), a także wyniki obliczeń metaanaliz tych badań.

Tabela 19. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 ; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC n/N (%)	PBO+SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
<i>EXPLORER-HCM</i> (<i>Olivotto 2020</i>)	80/123 (65,0%)	40/128 (31,3%)	2,08 (1,56; 2,78) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,45) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	34,00 (22,00; 45,00) p < 0,0001
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	32/54 (59,3%)	4/27 (14,8%)	4,00 (1,58; 10,15) p = 0,0035	0,44 (0,26; 0,63) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	39,00 (19,89; 58,12) p < 0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	35/56 (62,5%)	12/56 (21,4%)	2,92 (1,70; 5,01) p = 0,0001	0,41 (0,24; 0,58) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	41,10 (24,50; 57,70)
Wynik metaanalizy*	-	-	2,44 (1,90; 3,13) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,2628	0,37 (0,29; 0,46) p < 0,0001 NNT = 3 (3; 4) ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,5775	36,83 (28,36; 45,31) p < 0,0001 NNT = 3 (2; 4) ▪ Model: fixed (odwrotnych wariacji) ▪ Heterogeniczność: p = 0,7648

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

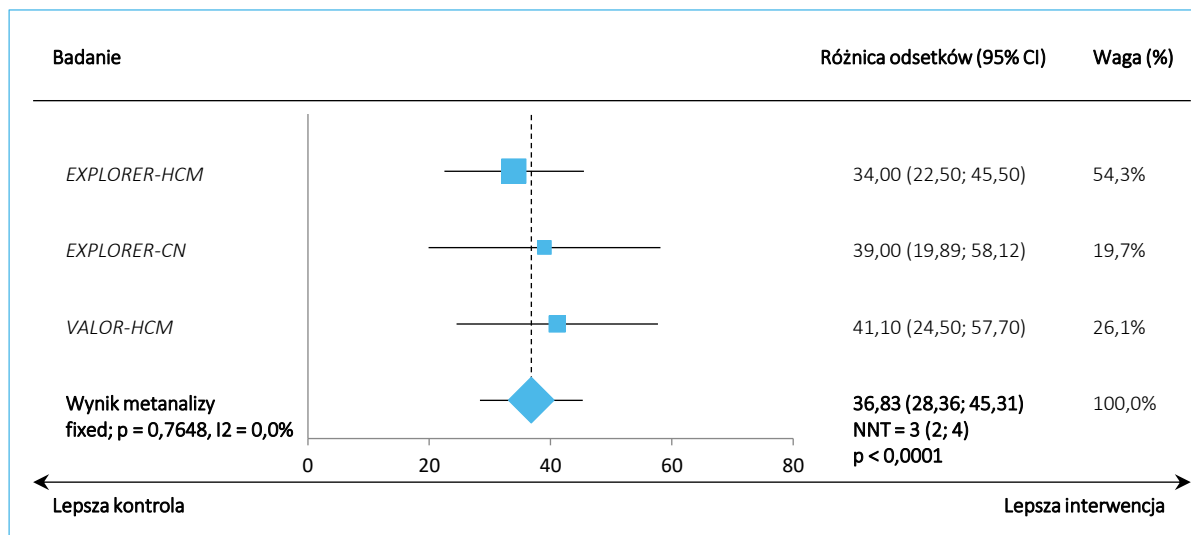
[^] efekt obliczony przez autorów badania – różnica odsetków między grupami podana w punktach procentowych [p.p.].

W każdym z ocenianych badań obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1, pod dodaniem mawakamtenu do standardowego leczenia stosowanego u pacjentów – odsetek ten był zwiększony co najmniej dwukrotnie, a w przypadku badania *EXPLORER-CN* nawet czterokrotnie u chorych otrzymujących terapię MAV+SoC.

Metaanaliza efektu raportowanego przez autorów poszczególnych badań (różnicy w odsetku pacjentów uzyskujących poprawę klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1), wykonana przy wykorzystaniu metody

odwrotnych wariacji, wskazywała na istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących opisywaną poprawę po wprowadzeniu mawakamtenu. Wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena różnicy odsetków; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



Mawakamten dodany do standardowej terapii, w porównaniu ze standardową terapią istotnie zwiększał prawdopodobieństwo poprawy klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1 – różnica pomiędzy grupami w odsetku pacjentów uzyskujących taką poprawę wyniosła 36,83 (95% CI: 28,36; 45,31) punktów procentowych i była znamienna statystycznie ($p < 0,0001$) (RB = 2,44 [95% CI: 1,90; 3,13]). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wynosił 3 (95% CI: 2; 4), a więc wprowadzenie leczenia MAV u 3 pacjentów zaowocuje jednym dodatkowym przypadkiem uzyskania opisywanej poprawy klasy czynności NYHA. Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,7648$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Dodatkowe metaanalizy wykonane na podstawie surowych danych (liczby pacjentów z ocenianym efektem w danej grupie) potwierdzały wynik podstawowej metaanalizy, wskazując na istotny efekt mawakamtenu (wyniki przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy).

5.4.2.2 Brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej (klasa NYHA I) na końcu obserwacji

W badaniach *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN* przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, którzy uzyskali klasę czynnościową NYHA I w 30 tygodniu badania – uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.

Badanie	MAV+SoC n/N (%)	PBO+SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)	61/123 (49,6%)	27/128 (21,1%)	2,35 (1,61; 3,44), p < 0,0001	0,28 (0,17; 0,40) NNT = 4 (3; 6), p < 0,0001
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	24/54 (44,4%)	1/27 (3,7%)	12,00 (1,71; 84,03), p = 0,0123	0,41 (0,26; 0,56) NNT = 3 (2; 4), p < 0,0001
Wynik metaanalizy*	-	-	2,81 (1,92; 4,12) p < 0,0001 ▪ Model: fixed** ▪ Heterogeniczność: p = 0,0835	0,31 (0,22; 0,41) p < 0,0001 NNT = 4 (3; 5) ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,1848

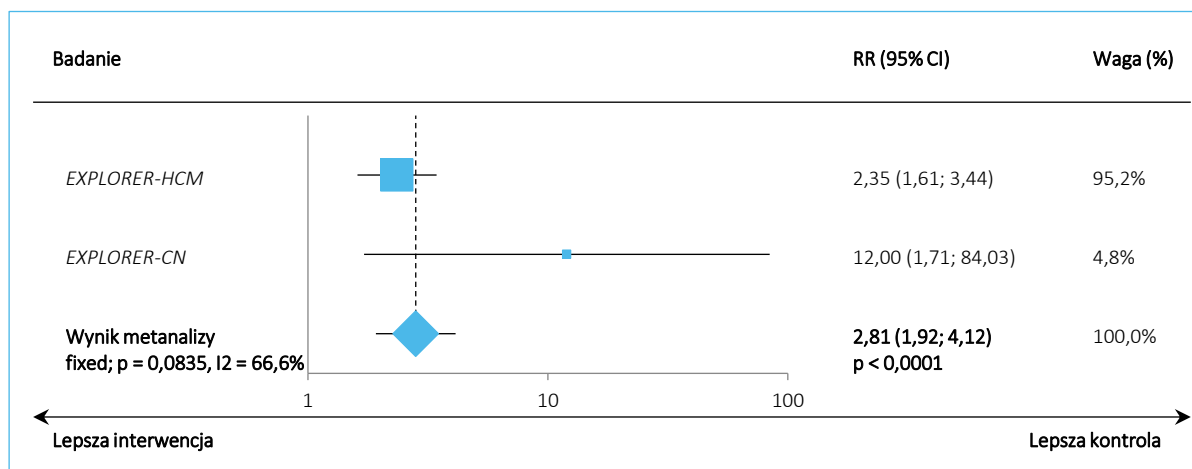
* obliczono na podstawie dostępnych danych,

** pomimo stwierdzenia istotnej heterogeniczności metaanalizę wykonano modelem efektów stałych (podobnie jak w przypadku oceny RD) celem zachowania spójności wnioskowania – w modelu random metaanaliza dwóch badań wykazujących znamienność wyników dawała wypadkowy wynik nieistotny statystycznie ze względu na szeroki przedział ufności

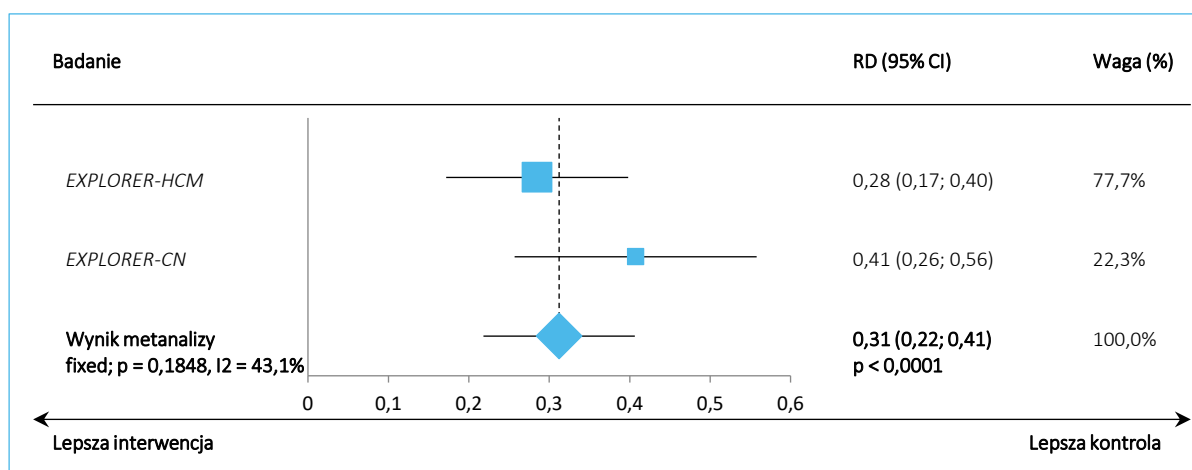
W obu badaniach obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową I wg klasyfikacji NYHA po zastosowaniu mawakamtenu i standardowej terapii, w porównaniu ze samym standardowym leczeniem; prawdopodobieństwo uzyskania opisywanej klasy NYHA było wyższe u pacjentów leczonych mawakamtenem nieco ponad dwukrotnie w badaniu *EXPLORER-HCM*, RB = 2,35 (95% CI: 1,61; 3,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 oraz 12-krotnie wyższe w badaniu *EXPLORER-CN*, RB = 12,00 (95% CI: 1,71; 84,03), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0123.

Wynik metaanalizy wskazywał na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie MAV+SoC: RB = 2,81 (95% CI: 1,92; 4,12), p < 0,0001; NNT = 4 (95% CI: 3; 5); obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych, pomimo istotnej heterogeniczności danych (p = 0,0835) – por. wyjaśnienie pod tabelą. Wyniki uzyskanych obliczeń podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 5. Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I – ocena korzyści względnej (RB); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



Wykres 6. Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I – ocena różnicy ryzyka (RD); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



5.4.3 Ocena hemodynamiczna – gradient drogi odpływu z lewej komory (LVOT)

W analizowanych badaniach jednym z głównych parametrów hemodynamicznych, analizowanych w ramach badania echokardiograficznego, był gradient w drodze odpływu z lewej komory serca (LVOT). Parametr ten mierzono spoczynkowo, a także po wysiłku fizycznym oraz po wykonaniu przez pacjenta próby Valsalvy (nasilonej próbie wydychania powietrza przy zamkniętych ustach i nosie, po uprzednim głębokim wdechu). Wysoki gradient wskazuje na zawężenie drogi odpływu z lewej komory serca, próg ≥ 30 mmHg świadczy o obecności tego zawężenia, a ≥ 50 mmHg (wraz z oceną objawów) jest wartością progową do leczenia inwazyjnego. Uzyskane wyniki dla zmian wspomnianego parametru (od wartości

wyjściowej) w różnych pomiarach (spoczynkowy, po wysiłku, po próbie Valsalvy) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmian gradientu w LVOT w różnych pomiarach; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Gradient w LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (<i>Olivotto 2020</i>)	-47,00 (40,00) N = 117	-10,00 (30,00) N = 122	-37,00 (-45,99;-28,01) p < 0,0001	-35,60 (-43,20;-28,10) p < 0,0001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	-39,10 (36,50) N = 56	-1,80 (28,80) N = 56	-37,30 (-49,48;-25,12) p < 0,0001	-37,20 (-48,10;-26,20) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-37,11 (-44,34;-29,87) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,9690	-36,12 (-42,33;-29,90) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,8136
Gradient w LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]				
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	-49,04 (34,10) N = 54	5,95 (32,79) N = 27	-54,99 (-70,34;-39,64) p < 0,0001	-54,99 (-69,13;-40,86) p < 0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	-36,00 (28,80) N = 56	-1,50 (26,50) N = 56	-34,50 (-44,75;-24,25) p < 0,0001	-33,40 (42,30;-24,50) p < 0,0001
Wynik metaanalizy	-	-	-43,92 (-63,93;-23,90) p < 0,0001 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0296	-51,71 (-64,73;-38,69) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,2433
Gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalvy [mmHg]				
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	-51,05 (45,19) N = 54	19,23 (44,38) N = 27	-70,28 (-90,91;-49,65) p < 0,0001	-70,29 (-89,64;-50,94) p < 0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	-45,20 (28,50) N = 56	0,40 (29,70) N = 56	-45,60 (-56,38;-34,82) p < 0,0001	-47,60 (-58,20;-37,00) p < 0,0001
Wynik metaanalizy	-	-	-56,31 (-80,28;-32,34) p < 0,0001 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0377	-57,44 (-79,48;-35,40) p < 0,0001 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0438

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

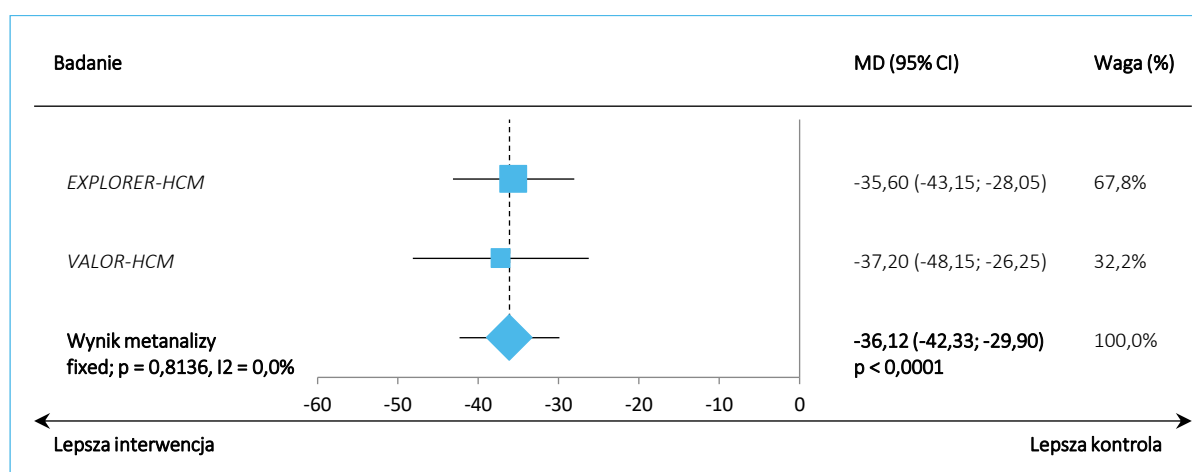
Gradient w LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]

Informacje o zmianach gradientu w LVOT, mierzonych po wysiłku fizycznym podano w dwóch analizowanych badaniach, *EPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*. W obu tych badaniach obserwowano istotne

zmniejszenie wartości tego parametru po wprowadzeniu obok standardowego leczenia mawakamtenu, co wskazywało na poprawę objawów wynikających z przerostu lewej komory serca w porównaniu z samym standardowym leczeniem. Ogółem, w obu badaniach wielkość efektu była zbliżona – różnice pomiędzy ocenianymi grupami w zmianie gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku wyniosły odpowiednio -35,60 (95% CI: -43,20; -28,10) mmHg oraz -37,20 (95% CI: -48,10; -26,20) mmHg. Obliczenia własne na podstawie surowych danych (zmiany od wartości wyjściowej w obu grupach wraz z ich odchyleniem standardowym) potwierdzały istotność tych obserwacji.

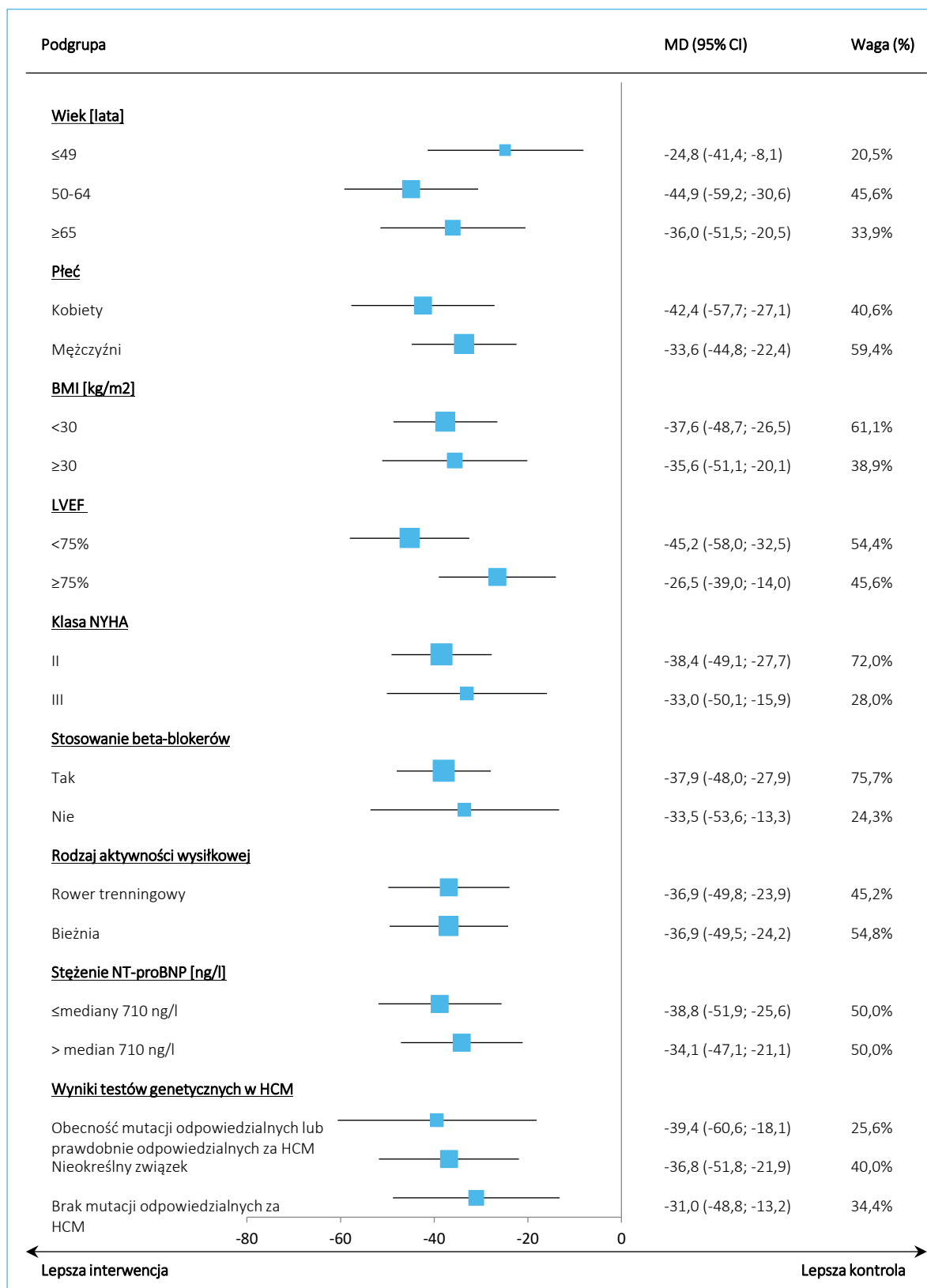
Wykorzystując dane raportowane przez autorów poszczególnych badań, przeprowadzono metaanalizę (metoda odwrotnych wariacji) różnicy w zmianie gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku pomiędzy obydwiema ocenianymi grupami. Wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



Uzyskana w metaanalizie różnica pomiędzy grupami MAV+SoC oraz SoC wyniosła -36,12 (95% CI: -42,33; -29,90) mmHg, co wskazywało na większe zmniejszenie gradientu w LVOT (mierzonego po wysiłku) po zastosowaniu mawakamtenu, a więc tym samym zmniejszenie niedrożności odpływu lewej komory serca – wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Wyniki obu badań były bardzo spójne – nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8136$), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Obliczenia na podstawie surowych danych potwierdzały te obserwacje (wyniki umieszczono w załączniku do niniejszej analizy). Autorzy badania *EXPLORER-HCM* przedstawili dodatkowo analizę zmian gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku w podgrupach chorych wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych – wyniki tej analizy podsumowano na wykresie poniżej. Ogółem, potwierdziła ona wielkość i kierunek efektu obserwowany w analizie prowadzonej w całej populacji badania.

Wykres 8. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie EXPLORER-HCM (Olivotto 2020).

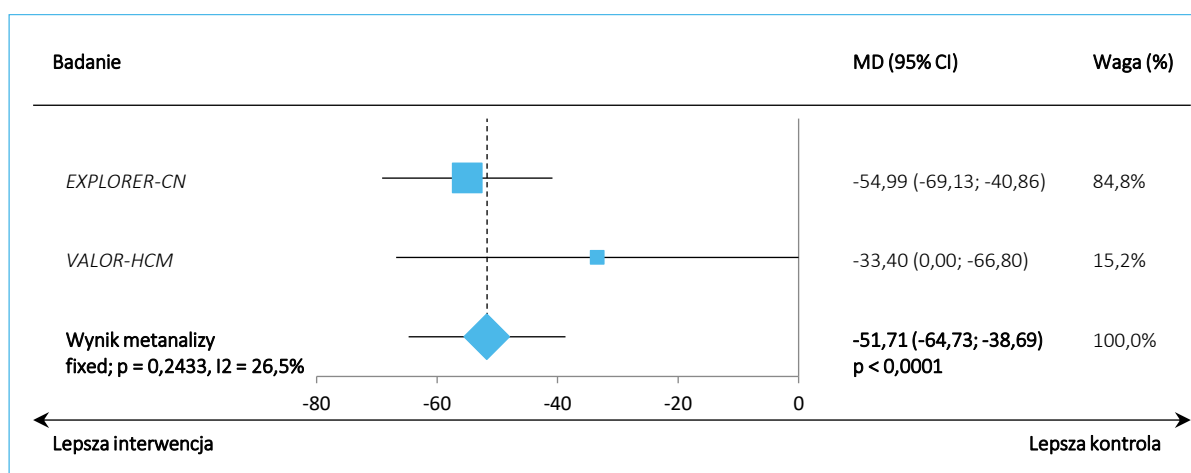


Gradient w LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]

Szczegółowe informacje odnośnie gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku przedstawiono w badaniach *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*. W przypadku badania *EXPLORER-HCM* rozpatrywano taki parametr, ale nie podano dokładnego wyniku różnicy zmian pomiędzy ocenianymi grupami – zaprezentowano jedynie wartości opisywanego gradientu w poszczególnych punktach czasowych badania i na końcu obserwacji (30 tydzień) wyniosły one 14,1 mmHg w grupie MAV+SoC oraz 45,9 w grupie otrzymującej SoC, co wskazywało na duże zmniejszenie wartości tego parametru po zastosowaniu mawakamtenu (od wartości wyjściowej wynoszącej około 51 mmHg w obu grupach). W pozostałych badaniach podano natomiast szczegółowe wyniki – różnica w zmianie gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku wyniosła -54,99 (95% CI: -69,13; -40,86), $p < 0,001$ w badaniu *EXPLORER-CN* oraz -33,40 (95% CI: 42,30; -24,50) w badaniu *VALOR-HCM*; w obu przypadkach obserwowane różnice były istotne statystycznie. Obliczenia własne na podstawie raportowanych w każdej z grup średnich zmianach opisywanego gradientu wraz z ich odchyleniami standardowymi potwierdzały te obserwacje.

Wykorzystując różnice w ocenianym efekcie pomiędzy analizowanymi grupami obliczone przez autorów badania, przeprowadzono metaanalizę (metoda odwrotnych wariancji), której wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



Wynik metaanalizy wskazywał na istotnie większą poprawę (zmniejszenie) wartości gradientu w LOVT mierzonego w spoczynku po zastosowaniu mawakamtenu razem ze standardową terapią, w porównaniu do samej standardowej terapii – różnice pomiędzy grupami wyniosły -51,71 (95% CI: -64,73; -38,69), co świadczyło o istotnej statystycznie różnicy ($p < 0,0001$). W obliczeniach metaanalizy posłużono się

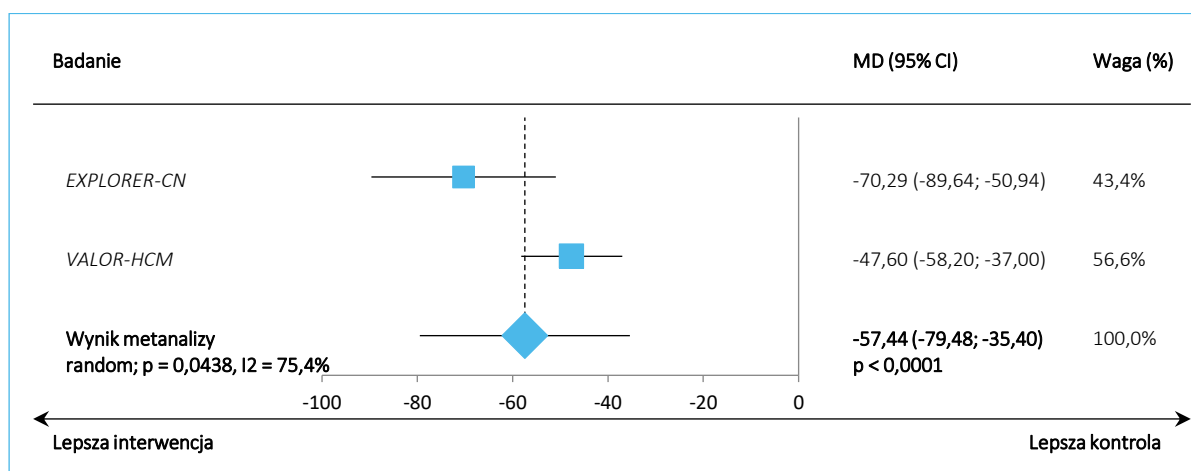
modelem efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nie odnotowanie istotnej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych. Metaanalizy oparte na surowych danych raportowanych dla każdej z grup badania (przedstawione w załączniku do niniejszej analizy) potwierdzały wnioski z metaanalizy odwrotnych wariacji.

Gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalvy [mmHg]

Podobnie jak w przypadku oceny gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku, szczegółowe dane odnośnie tego gradientu mierzonego po próbie Valsalvy przedstawiono w badaniach *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*. W próbie *EXPLORER-HCM* przedstawiono jedynie na wykresie wartości tak mierzonego gradientu w poszczególnych punktach czasowych badania – w 30 tygodniu wyniosły one 24,8 mmHg w grupie MAV+SoC, oraz 62,7 mmHg w grupie SoC (w porównaniu do początkowej wartości wynoszącej w obu grupach około 73 mmHg). W pozostałych badaniach podano szczegółowe informacje, i w obu odnotowano istotnie wyższy, korzystny efekt mawakamtenu (zmniejszenie gradientu w VOT po próbie Valsalvy): różnica pomiędzy grupami w zmianie gradientu wyniosła -70,29 (95% CI: -89,64; -50,94), $p < 0,001$ w badaniu *EXPLORER-CN* oraz -47,60 (95% CI: -58,20; -37,00) w badaniu *VALOR-HCM*. Obliczenia własne na podstawie surowych danych dla każdej z grup (średnie zmiany gradientu wraz z ich odchyleniem standardowym) potwierdziły wyniki raportowane przez autorów obu badań.

Wykorzystując dane o różnicy średnich pomiędzy analizowanymi grupami w obu opisywanych badaniach, wykonano metaanalizę (metoda odwrotnych wariacji) wyników tych badań – jej wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

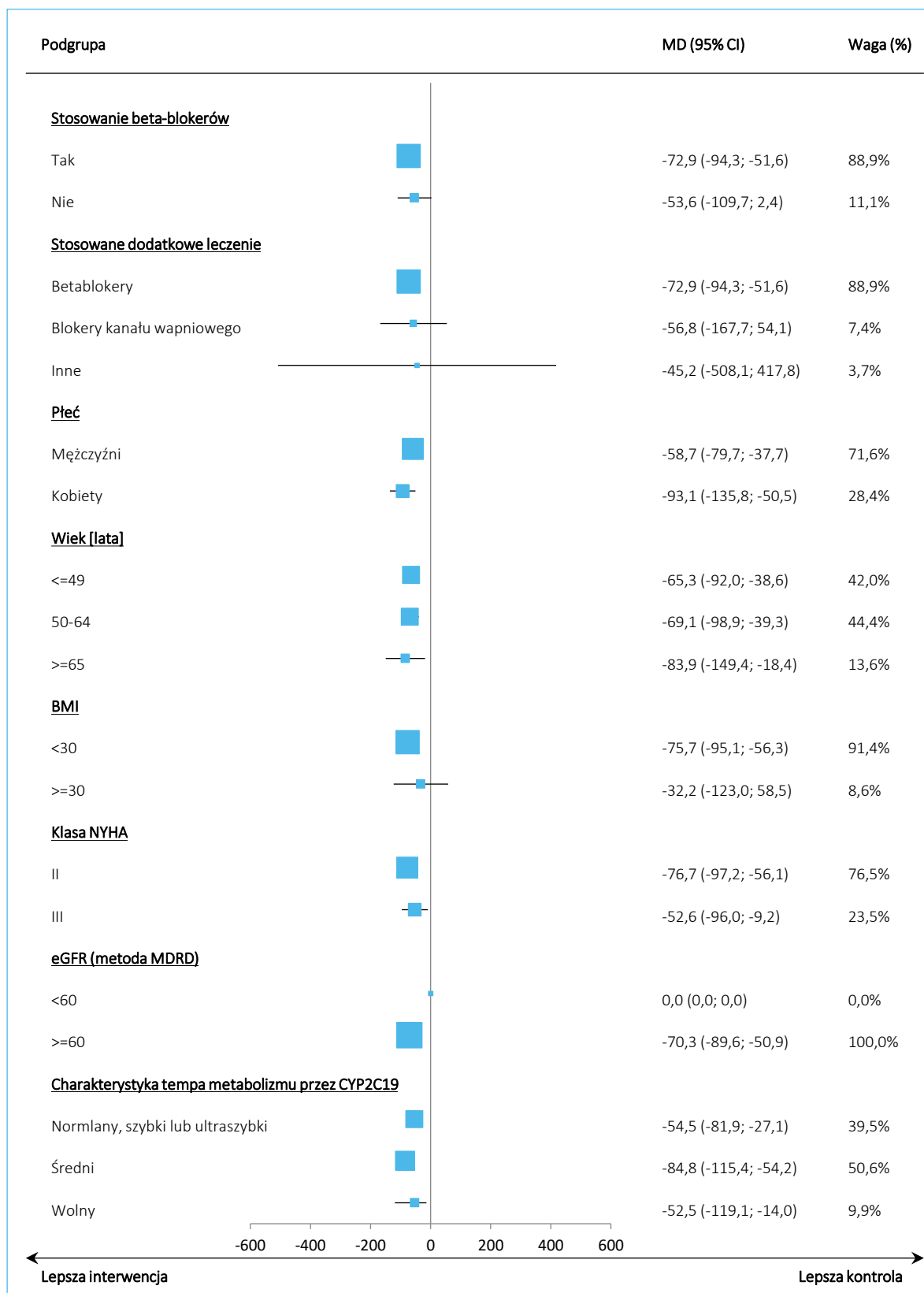
Wykres 10. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



Wynik metaanalizy wskazywał na statystycznie istotny, korzystny efekt mawakamtenu dodanego do standardowej terapii, w porównaniu ze samą standardową terapią: redukcja gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy była istotnie wyższa u chorych otrzymujących mawakamten, w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowe leczenie: -57,44 (95% CI: -79,48; -35,40) mmHg, $p < 0,0001$. Z uwagi na odnotowaną istotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,0438$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (*random*). Metaanalizę na podstawie surowych danych, prezentowanych w badaniach dla poszczególnych ocenianych grup, przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy – potwierdzała ona wynik metaanalizy odwrotnych wariacji.

Gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalvy był głównym punktem końcowym badania *EXPLORE-CN*, w związku z czym autorzy przedstawili dodatkowo analizę tego punktu końcowego w podgrupach chorych wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych – wyniki tej analizy podsumowano na wykresie poniżej. Ogółem, potwierdzała ona wielkość i kierunek efektu obserwowany w analizie prowadzonej w całej populacji badania.

Wykres 11. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalwy w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie EXPLORER-CN (Tian 2023a).



Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT <30 lub <50 mmHg

W dwóch badaniach, *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*, oceniono odsetek pacjentów, którzy uzyskali gradient w LVOT <30 mmHg (próg definicji zwężenia drogi odpływu z lewej komory serca), lub nieco mniej restrykcyjny gradient <50 mmHg (próg kwalifikacji do inwazyjnego zabiegu redukcji przegrody międzykomorowej). W ramach badania *EXPLORER-HCM* rozpatrywano gradient mierzony powysiłkowo, natomiast w badaniu *EXPLORER-CN* – po próbie Valsalwy. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena odsetka pacjentów uzyskujących gradient w LVOT <30 lub <50 mmHg, w różnych pomiarach; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC n/N (%)	PBO+SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalva <30 mmHg					
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	26/54 (48,2%)	1/27 (3,7%)	13,00 (1,86; 90,75) p = 0,0097	0,44 (0,29; 0,60) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	40,90 (24,40; 57,50) p < 0,001
Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalva <50 mmHg					
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	32/54 (59,3%)	2/27 (7,4%)	8,00 (2,07; 30,91) p = 0,0026	0,52 (0,35; 0,68) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	46,90 (29,60; 64,20) p < 0,001
Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po wysiłku <30 mmHg					
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)	64/113 (56,6%)	8/114 (7,0%)	8,07 (4,06; 16,05) p < 0,0001	0,50 (0,39; 0,60) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001	49,60 (39,30; 59,90) p < 0,001
Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po wysiłku <50 mmHg					
<i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)	75/101 (74,3%)	22/106 (20,8%)	3,58 (2,42; 5,28) p < 0,0001	0,54 (0,42; 0,65) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	53,50 (42,00; 65,00)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Pacjenci otrzymujący wraz ze standardową terapią mawakamten istotnie częściej uzyskiwali zarówno poprawę gradientu w LVOT do wartości <50 mmHg (wartość graniczna dla leczenia inwazyjnego), jak również poprawę gradientu w LVOT do wartości <30 mmHg (poniżej progu definiującego zwężenie odpływu LVOT). W badaniu *EXPLORER-CN* różnice pomiędzy grupami w odsetku chorych uzyskujących gradient (mierzony po próbie Valsalva) <30 mmHg oraz <50 mmHg wynosiły odpowiednio 40,90 (95% CI: 24,40; 57,50) punktów procentowych oraz 46,90 (95% CI: 29,60; 64,20) punktów procentowych – w obu przypadkach, obserwowany efekt był znamieny statystycznie (p < 0,001). W badaniu *EXPLORER-HCM* z kolei analogiczne różnice wyniosły 49,60 (95% CI: 39,30; 59,90) punktów procentowych oraz 53,50

(95% CI: 42,00; 65,00) punktów procentowych, dla wartości gradientu mierzonego po wysiłku; obserwowane różnice również były istotne statystycznie.

5.4.4 Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF)

Mawakamten, inhibitor miozyny, zmniejsza LVEF, w przypadku wystąpienia cech przejściowej dysfunkcji skurczowej konieczna jest redukcja dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia. Informacje odnośnie zmian frakcji wyrzutowej lewej komory serca (mierzonej w spoczynku) odnaleziono w trzech analizowanych badaniach – *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*. W badaniu *EXPLORER-HCM* przedstawiono zarówno wyniki oceny w badaniu echokardiograficznym, które wykonywano w całej analizowanej populacji (publikacje *Olivotto 2020*, *Hegde 2021*), jak również wyniki oceny kardiologicznego badania rezonansem magnetycznym (CMR, publikacja *Saberi 2021*), prowadzonego w podgrupie pacjentów, którzy zgodzili się na udział w takim osobnym, dodatkowym badaniu CMR.

Tabela 19. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
LVEF [p.p.]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Olivotto 2020</i> , <i>Hegde 2021</i>)	-3,90 (7,63**) N = 114	-0,01 (6,68**) N = 119	-3,89 (-5,73;-2,05) p < 0,0001	-4,0 (-5,5;-2,5) p < 0,0001
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar CMR, <i>Saberi 2021</i>)	bd. N = 17	bd. N = 18	-	-6,4 (-10,3;-2,4) p = 0,0025
<i>EXPLORER-CN</i> (pomiar echo, <i>Tian 2023a</i>)	3,70 (5,95^^) N = 54	3,00 (5,44^^) N = 24	0,70 (-1,99; 3,39) p = 0,6105	-
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Desai 2022</i>)	-3,40 (6,20) N = 56	0,30 (4,20) N = 56	-3,70 (-5,66;-1,74) p = 0,0002	-4,0 (-5,5;-2,5)
Wynik metaanalizy	-	-	-2,47 (-5,03; 0,09) p = 0,0586 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0135	-2,71 (-5,07;-0,36) p = 0,0240 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0063

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-5,3; -2,5) dla grupy MAV+SoC oraz (-1,2; 1,2) dla PBO+SoC;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania;

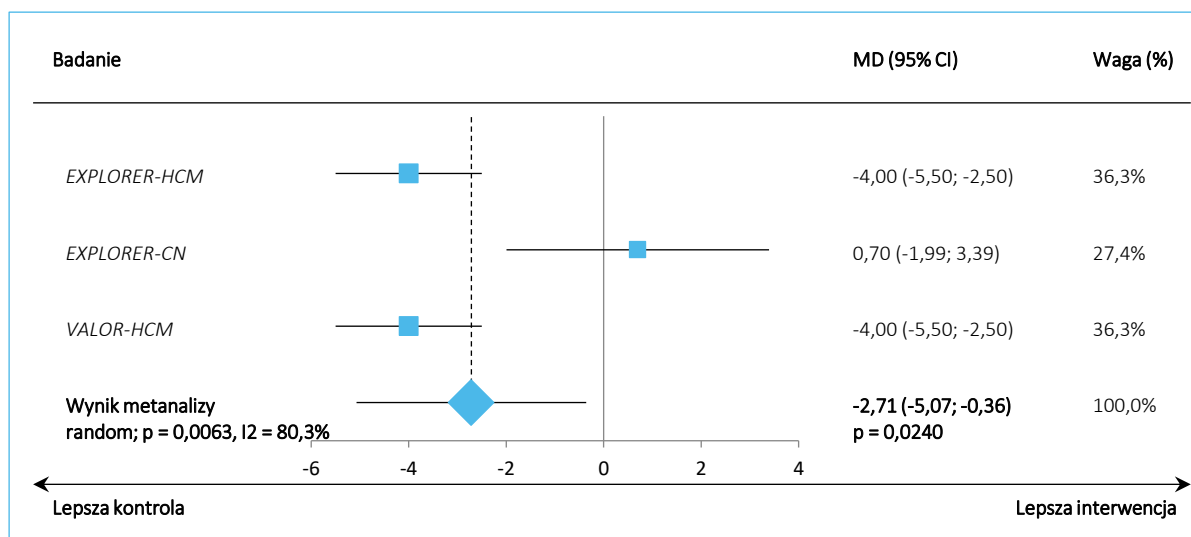
^{^^} wartość przeliczona z błędu standardowego odczytanego z wykresu zamieszczonego w suplemencie do publikacji *Tian 2023a*.

W analizowanych badaniach obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca po zastosowaniu mawakamtenu, ale różnice względem grupy kontrolnej nie były zbyt duże, wynosząc od -4

do -6 punktów procentowych, choć zaznaczyć należy, że były istotne statystycznie. Wyjątek stanowiło badanie *EXPLORER-CN*, w którym obserwowano wzrost LVEF, ale w obu grupach był on podobny i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Przeprowadzone metaanalizy wskazywały na istotne zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca – w szczególności, metaanaliza efektów raportowanych przez autorów publikacji (wynikających z zastosowania dopasowanych modeli statystycznych – poza badaniem *EXPLORER-CN*, w którym nie raportowano efektu i wykorzystano obliczenia własne na podstawie surowych danych), wskazywała na zmniejszenie LVEF o prawie 3 punkty procentowe: -2,71 (95% CI: -5,07; -0,36), i różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,0240$). W obliczeniach po stronie badania *EXPLORER-HCM* wykorzystano wariant oceny, gdzie LVEF wyznaczono w badaniu echo, gdyż w pozostałych badaniach ta właśnie metoda była wykorzystywana do obliczenia LVEF. Metaanalizę wykonano metodą odwrotnych wariacji, wykorzystując model efektów losowych z uwagi na odnotowaną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,0063$). Wyniki opisywanej metaanalizy podsumowano na wykresie poniżej, natomiast metaanalizę danych wykorzystującą surowe dane z publikacji (raportowane średnie zmiany w poszczególnych badaniach) przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Wykres 12. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVEF; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.5 Możliwość kwalifikacji do procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej

Głównym celem badania *VALOR-HCM* była ocena wpływu leczenia mawakamtenem na możliwość rezygnacji z inwazyjnej procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej (SRT, ang. *septal reduction*

therapy) – jako główny w badaniu oceniano złożony punkt końcowy, obejmujący możliwość kwalifikacji pacjenta do procedury SRT lub decyzję pacjenta o wykonaniu procedury SRT, po 16 tygodniach leczenia mawakamtenem dodanym do standardowej terapii, lub samą standardową terapią. Niepowodzeniem leczenia w tym kontekście była więc możliwość klasyfikacji pacjenta do zabiegu SRT, lub wykonanie takiego zabiegu.

Kwalifikacja to procedury SRT wymagała klasyfikacji czynnościowej wg NYHA III lub IV, lub klasy II wraz z obecnością omdleń wywoływanych wysiłkiem fizycznym, a także wartości gradientu LVOT (spoczynkowego, lub po wysiłku lub po próbie Valsalvy) ≥ 50 mmHg. Pacjenci z wyjściową klasą NYHA II, z omdleniami w wywiadzie, którzy pozostawali w tej klasie po 16 tygodniach leczenia kwalifikowali się do SRT, jeżeli maksymalny gradient w LVOT wynosił ≥ 50 mmHg w 16 tygodniu badania. Jednakże, pacjenci wyjściowo klasyfikowani w klasie III lub IV według NYHA, z poprawą do klasy II po 16 tygodniach leczenia nie byli kwalifikowani do SRT, chyba że występowały u nich omdlenia (omdlenia powysiłkowe lub stan bliski omdleniu) w trakcie 16 tygodni badania. Pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie badanie, lub u których nie udało się ustalić odpowiedzi na leczenie, byli traktowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (a więc kwalifikujący się do procedury SRT).

Liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy kwalifikowali się do procedury SRT, lub zdecydowali się na taką procedurę po 16 tygodniach leczenia standardowego lub standardowego z dodanym mawakamtenem, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wpływ leczenia na kwalifikację do procedury SRT (złożony punkt końcowy); MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie VALOR-HCM (Desai 2022).

Punkt końcowy	MAV+SoC n/N (%*)	PBO+SoC n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
<u>Możliwość kwalifikacji do procedury SRT lub decyzja podjęcia tej procedury</u>	10/56 (17,9%)	43/56 (76,8%)	0,23 (0,13; 0,42) p < 0,0001	-0,59 (-0,74;-0,44) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	-58,9 (-73,9;-44,0) p < 0,001
Decyzja podjęcia procedury	2/56 (3,6%)	2/56 (3,6%)	1,00 (0,15; 6,85) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000	-
Możliwość kwalifikacji do procedury SRT	8/56 (14,3%)	39/56 (69,6%)	0,21 (0,11; 0,40) p < 0,0001	-0,55 (-0,70;-0,40) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	-
Brak możliwości oceny statusu (imputacja możliwości kwalifikacji do SRT)	0/56 (0,0%)	2/56 (3,6%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2953	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,2308	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] efekt obliczony przez autorów badania – różnica odsetków między grupami podana w punktach procentowych [p.p.].

Terapia mawakamtenem istotnie zmniejszała ryzyko wykonania procedury SRT lub kwalifikacji do tej procedury: pacjentów, którzy zdecydowali się na taki zabieg, lub spełnili kryteria kwalifikacji było 17,9% w grupie otrzymującej mawakamten, w porównaniu do 76,8% w grupie kontrolnej (standardowe leczenie). Dodanie mawakamtenu do standardowego leczenia na tyle poprawiało więc objawy choroby pacjenta, że umożliwiało uniknięcie konieczności zastosowania inwazyjnej procedury. Różnice pomiędzy grupami w odsetku pacjentów spełniających kryteria/przechodzących procedurę SRT wynosiły -58,9 (95% CI: -73,9; -44,0) punktów procentowych i wynik był znamieny statystycznie. Obliczenia własne potwierdzały te obserwacje, RR = 0,23 (95% CI: 0,13; 0,42), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Autorzy publikacji podali również, że w dodatkowej analizie eksploracyjnej, uwzględniającą alternatywną definicję punktu końcowego (decyzja pacjenta na procedurę SRT lub maksymalny gradient w LVOT ≥ 50 mmHg, lub brak poprawy klasyfikacji NYHA), również obserwowano istotne zmniejszenie odsetka pacjentów spełniających tak zdefiniowany punkt końcowy – różnice w odsetkach wynosiły -35,7 (95% CI: -48,9; -22,6) punktów procentowych i były znamienne statystycznie.

5.4.6 Jakość życia

W każdym z analizowanych badań przeprowadzono ocenę jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Pacjenci wypełniali kwestionariusz wyjściowo oraz po zakończeniu leczenia w fazie z randomizacją (po 30 tyg. w próbach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*, po 16 tyg. w próbie *VALOR-HCM*), odpowiadali na 23 pytania oceniające częstość i nasilenie objawów typowych dla niewydolności serca, występujących w ciągu ostatnich 2 tygodni, ograniczenia fizyczne i społeczne związane z występowaniem objawów oraz ich wpływ na jakość życia, możliwe było uzyskanie wyniku od 0 do 100, gdzie 100 punktów oznacza najlepszą jakość życia.

Wyniki punktowe oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza KCCQ raportowane są jako sumaryczny wynik całkowity (KCCQ-OS) lub jako punktacja uzyskana w ocenie poszczególnych domen. Możliwe jest również podanie punktacji dla tzw. oceny klinicznej KCCQ (KCCQ-CSS, *Clinical Summary Score*), która obejmuje ocenę objawów oraz ograniczeń fizycznych.

Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS podczas leczenia MAV+SoC oraz PBO+SoC była jedynym punktem końcowym ocenianym w ramach jakości życia, który uwzględniono w każdym z analizowanych badań i dla którego możliwe było przeprowadzenie metaanalizy na podstawie prób *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.

W tabeli poniżej przedstawiono dane z badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM* dotyczące oceny KCCQ-CSS oraz wyniki przeprowadzonej metaanalizy.

Tabela 12. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ-CSS, dane z badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM* oraz wyniki metaanalizy; MAV+SoC vs PBO+SoC (*Spertus 2021*, *Tian 2023a*, *Desai 2022*).

Badanie (źródło danych)	MAV+SoC			PBO+SoC			MD (95% CI) [p.p.]
	N	Wynik wyj- ściowy, średnia (SD)	Zmiana wy- niku ¹ , średnia (SD)	N	Wynik wyj- ściowy, średnia (SD)	Zmiana wy- niku ¹ , średnia (SD)	
Wynik KCCQ-CSS							
<i>EXPLORER-HCM</i> ⁴ (<i>Spertus 2021</i>)	92 ⁴	70,9 (16,3) [N=98 ²]	13,6 (14,4)	88 ⁴	70,3 (19,0) [N=96 ³]	4,2 (13,9)	9,1 (5,5; 12,7) p<0,0001
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	54	82,4 (16,9)	4,99 (2,06) ⁵	27	84,4 (17,0)	-5,25 (2,75) ⁵	10,24 (4,35; 16,13) p<0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	56	69,5 (16,3)	10,4 (16,1)	56	65,6 (19,9)	1,9 (12,0)	9,4 (4,9; 14,0) p<0,001
Wynik metaanalizy							
<i>fixed</i> , p = 0,9205, I ² = 0,0%							
MD = 9,2799 (95% CI: 6,3527; 12,2071), p<0,0000							

- dla badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*: zmiana wyniku po 30 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej, dla badania *VALOR-HCM*: zmiana wyniku po 16 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej;
- dla 32 pacjentów brakujące dane dot. wyjściowego wyniku KCCQ;
- dla 25 pacjentów brakujące dane dot. wyjściowego wyniku KCCQ;
- liczebność grup MAV+SoC vs PBO+SoC: 123 vs 128, dla oceny punktu końcowego: zmiana średniego wyniku KCCQ po 30 tyg. względem wartości wyjściowej brakujące dane dla 31 (25%) pacjentów leczonych MAV+SoC oraz 40 (31%) pacjentów otrzymujących PBO+SoC; w analizie uwzględniono populację pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępny był wynik wyjściowy KCCQ oraz co najmniej jeden późniejszy wynik; liczebność grup wynosiła: 92 vs 88;
- wynik przedstawiony jako średnia (SE).

W badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* odnotowano poprawę wyniku KCCQ-CSS po leczeniu zarówno, w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, jednak u pacjentów stosujących MAV jako leczenie dodane do SoC odnotowano istotnie większą poprawę wyniku KCCQ-CSS w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO+SoC (*EXPLORER-HCM*: MD = 9,1 p.p. [95% CI: 5,5; 12,7], p < 0,0001; *VALOR-HCM*: MD = 9,4 p.p. [95% CI: 4,9; 14,0], p < 0,001). W badaniu *EXPLORER-CN* w obu grupach chorych odnotowano wyjściowo dobrą jakość życia (MAV+SoC vs PBO+SoC: 82,4 vs 84,4), w trakcie badania zaobserwowano średnią poprawę wyniku KCCQ-CSS o 4,9 u pacjentów leczonych MAV+SoC oraz spadek punktacji o 5,25 w grupie chorych PBO+SoC. Również w tym badaniu odnotowano istotnie większą poprawę wyniku KCCQ-CSS w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = 10,24, 95% CI: 4,35; 16,13, p < 0,001.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wymienionych badań wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej wg kwestionariusza KCCQ-CSS podczas leczenia MAV+SoC w

porównaniu do PBO+SoC, MD= 9,2799 (95% CI: 6,3527; 12,2071), $p < 0,0000$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,9205$).

W badaniu *EXPLORER-HCM* jakość życia oceniano również z wykorzystaniem następujących kwestionariuszy: EQ-5D-5L, KCCQ (wynik całkowity i ocena poszczególnych domen) oraz HCMSQ-SoB (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*). Dla każdej z wymienionych skal ocenę prowadzono wyjściowo oraz po 30 tygodniach leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono średnie wyniki uzyskane w wymienionych kwestionariuszach przez pacjentów biorących udział w badaniu *EXPLORER-HCM*.

Tabela 13. Ocena jakości życia; średnie wyniki w kwestionariuszach EQ-5D-5L, KCCQ, HCMSQ-SoB; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (*Spertus 2021, Olivotto 2020, Xie 2022*).

Oceniany punkt końcowy	MAV+SoC				PBO+SoC				MD (95% CI) [p.p.]
	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, średnia (SD)	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
KCCQ									
KCCQ-OSS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	67,2 (17,2)	92 ²	14,9 (15,8)	96 ¹	65,7 (19,6)	88 ²	5,4 (13,7)	9,1 (5,5; 12,8) $p < 0,0001$
KCCQ-CSS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	70,9 (16,3)	92 ²	13,6 (14,4)	96 ¹	70,3 (19,0)	88 ²	4,2 (13,9)	9,1 (5,5; 12,7) $p < 0,0001$
KCCQ-TSS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	71,3 (16,6)	92 ²	12,4 (15,0)	96 ¹	69,2 (21,7)	88 ²	4,8 (15,9)	7,7 (3,7; 11,5) $p = 0,0002$
KCCQ-PLS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	70,4 (18,4)	92 ²	14,7 (17,0)	96 ¹	71,5 (19,1)	88 ²	3,6 (15,4)	10,6 (6,2; 14,8) $p < 0,0001$
KCCQ-SLS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	71,8 (21,5)	92 ²	13,5 (22,9)	96 ¹	67,3 (24,9)	88 ²	5,1 (19,2)	9,3 (4,5; 14,1) $p = 0,0002$
KCCQ-QoLS (<i>Spertus 2021</i>)	98 ¹	55,3 (23,2)	92 ²	18,8 (21,6)	96 ¹	54,8 (22,6)	88 ²	8,3 (18,8)	9,6 (4,7; 14,5) $p = 0,0001$
HCMSQ									
HCMSQ-SoB (<i>Olivotto 2020</i>)	-	-	85	-2,8 (2,7)	-	-	86	-0,9 (2,4)	-1,8 (-2,4; -1,2) $p < 0,0001$
EQ-5D-5L									
EQ-5D-5L indeks (<i>Xie 2022</i>) ⁴	96 ³	0,814 (0,190)	96 ³	0,084 (0,163)	89 ³	0,823 (0,168)	89 ³	0,009 (0,163)	0,075 (0,028; 0,122) $p = 0,002$
EQ-VAS (<i>Xie 2022</i>) ⁴	96 ³	70,0 (19,8)	96 ³	8,5 (20,3)	89 ³	68,6 (20,6)	89 ³	0,7 (20,1)	7,8 (2,0; 13,6) $p = 0,009$

Oceniany punkt końcowy	MAV+SoC				PBO+SoC				MD (95% CI) [p.p.]
	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, średnia (SD)	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, średnia (SD)	
									analiza skorygowana 7,5 (1,8; 13,2) p = 0,010

- 1 w analizie jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza KCCQ uwzględniono pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępny był wynik wyjściowy KCCQ oraz co najmniej jeden późniejszy wynik, nie uwzględniono 25/123 pacjentów z grupy interwencji oraz 32/128 pacjentów z grupy kontrolnej, liczebność grup uwzględnionych w analizie wynosiła odpowiednio: 98 vs 96;
- 2 liczebność grup pacjentów, dla których dostępny był wynik wyjściowy KCCQ oraz wynik po 30 tygodniach;
- 3 w analizie uwzględniono pacjentów, dla których dostępny był wynik wyjściowy EQ-5D-5L oraz po 30 tygodniach;
- 4 analiza różnic pomiędzy grupami przeprowadzona z wykorzystaniem modelu regresji liniowej, przeprowadzono analizy nieskorygowane i skorygowane, z dopasowaniem względem następujących zmiennych: klasa czynnościowa NYHA (II vs III), stosowanie beta-adrenolityków (tak vs nie), rodzaj ergometru (bieżnia vs rower);

Kwestionariusz KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*): OSS – całkowity wynik sumaryczny (z ang. *overall summary score*), CSS – sumaryczna ocena kliniczna (z ang. *clinical summary score*), TSS – sumaryczna ocena objawów (z ang. *total symptom score*), PLS – sumaryczna ocena ograniczeń fizycznych (z ang. *physical limitation score*), SLS – sumaryczna ocena ograniczeń społecznych (z ang. *social limitation score*), QoLS – sumaryczna ocena jakości życia (z ang. *quality of life score*); Zakres punktacji wynosi od 0-100 pkt. – wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca.

Wynik całkowity kwestionariusza KCCQ (KCCQ-OSS) uwzględnia wyniki dla następujących domen: ocena objawów, ograniczeń fizycznych, ograniczeń społecznych oraz jakości życia. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej wyjściowo średni wynik KCCQ-OSS wskazywał na stan zdrowia od zadowalającego do dobrego (MAV+SoC vs PBO+SoC: 67,2 vs 65,7). Po 30 tygodniach leczenia odnotowano zwiększenie punktacji o 14,9 w grupie interwencji oraz o 5,4 w grupie kontrolnej, co wskazywało na istotnie większą poprawę jakości życia podczas stosowania MAV jako leczenie dodane do SoC w porównaniu do PBO+SoC, MD = 9,1 p.p. (95% CI: 5,5; 12,8), $p < 0,0001$. Wyniki analiz przeprowadzonych dla poszczególnych domen ocenianych w ramach KCCQ potwierdzały wyniki oceny całkowitej, wskazując na znamienne większą poprawę wyniku w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki liczbowe wskazywały na największą korzyść w zakresie zmniejszenia ograniczeń fizycznych podczas leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC, MD = 10,6 p.p. (95% CI: 6,2; 14,8), $p < 0,0001$.

Kwestionariusz HCMSQ to narzędzie zaprojektowane w celu oceny jakości życia i obciążenia objawami klinicznymi pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w którym uwzględnione zostało występowanie objawów typowych dla HCM, podzielonych na cztery domeny: duszność, zmęczenie, objawy sercowo-naczyniowe (w tym ból klatki piersiowej, uczucia kołatania serca) i omdlenia. Kwestionariusz powinien być wykonywany codziennie przez 7 dni, a pacjent ocenia występowanie wymienionych objawów w ciągu ostatnich 24 godzin. Wynik końcowy stanowi średnią z wyników uzyskanych w kolejnych dniach, a niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Punktem końcowym analizowanym w badaniu *EXPLORER-HCM* była średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza HCMSQ oceniającej występowanie duszności (HCMSQ-SoB, *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*) po 30

tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej. Odnotowano średnio o 1,8 punktu większy spadek punktacji HCMSQ-SoB w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, wskazując na większą poprawę w zakresie jakości życia i odczuwania duszności podczas leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC, odnotowane różnice pomiędzy grupami osiągnęły istotność statystyczną.

Przeprowadzono również ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L składającego się z części opisowej oraz z wizualnej skali analogowej (EQ-VAS). W części opisowej oceniano 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobstugę, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu oraz odczuwanie niepokoju/przygnębienia, wynik prezentowano jako indeks EQ-5D-5L wynoszący od 0 do 1, gdzie 1 oznaczał pełne zdrowie. Kwestionariusz EQ-VAS polegał na samodzielnej ocenie ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta w skali od 0 do 100 (gdzie 100 oznaczał najlepszy wyobraźalny stan zdrowia). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D-5L występującą po 30 tygodniach leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC: EQ-5D-5L indeks: MD = 0,075 (95% CI: 0,028; 0,122), $p = 0,002$; EQ-VAS: MD = 7,8 (95% CI: 2,0; 13,6), $p = 0,009$.

Szczegółową ocenę stanu zdrowia pacjentów wg kwestionariusza KCCQ przeprowadzono również w badaniu VALOR-HCM. W doniesieniu konferencyjnym *Desai 2023b* podano wyniki oceny jakości życia prowadzonej z wykorzystaniem wspomnianego kwestionariusza w momencie rozpoczęcia badania oraz po 16 tygodniach leczenia MAV +SoC lub PBO + SoC.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wyniki punktowe dla każdej z domen ocenianych w ramach kwestionariusza KCCQ odnotowane wyjściowo oraz po 16 tygodniach w populacji pacjentów w badaniu VALOR-HCM.

Tabela 14. Ocena jakości życia; średnie wyniki w kwestionariuszu KCCQ; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie VALOR-HCM (*Desai 2023b*).

Oceniany punkt końcowy	MAV + SoC					PBO + SoC				
	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Wynik po 16 tyg., średnia (SD)	Istotność zmiany	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Wynik po 16 tyg., średnia (SD)	Istotność zmiany
KCCQ-CSS ¹	56	70 (16)	55	80 (18)	$p < 0,001$	56	66 (20)	53	67 (19)	$p = 0,27$
KCCQ-OSS	56	64 (17)	55	76 (20)	$p < 0,001$	56	60 (20)	53	62 (20)	$p = 0,17$
KCCQ-PLS	56	69 (19)	55	80 (18)	$p < 0,001$	56	66 (21)	53	68 (21)	$p = 0,53$
KCCQ-SF ²	56	70 (19)	55	81 (19)	$p < 0,001$	56	64 (26)	53	64 (25)	$p = 0,72$
KCCQ-SB ²	56	71 (17)	55	81 (19)	$p < 0,001$	56	66 (19)	53	69 (17)	$p = 0,05$

Oceniany punkt końcowy	MAV + SoC					PBO + SoC				
	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Wynik po 16 tyg., średnia (SD)	Istotność zmiany	N	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	N	Wynik po 16 tyg., średnia (SD)	Istotność zmiany
KCCQ-SLS)	56	68 (23)	55	79 (22)	p <0,001	56	61 (24)	53	60 (27)	p = 0,86
KCCQ-QoLS	56	49 (23)	55	65 (25)	p <0,001	56	46 (23)	53	53 (21)	p = 0,003

- 1 dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Desai 2023b*, w publikacji *Desai 2022* podano następujące dane: wynik wyjściowy w grupie MAV + SoC, średnia (SD): 69,5 (16,3), wynik wyjściowy w grupie PBO + SoC, średnia (SD): 65,6 (19,9);
- 2 częstotliwość występowania objawów (KCCQ-SF) oraz obciążenie objawami (KCCQ-SB) składają się na sumaryczną ocenę objawów KCCQ-TSS (z ang. *total symptom score*).

Kwestionariusz KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*): OSS – całkowity wynik sumaryczny (z ang. *overall summary score*), CSS – sumaryczna ocena kliniczna (z ang. *clinical summary score*), SF – częstotliwość występowania objawów (z ang. *symptom frequency*), SB – obciążenie objawami (z ang. *symptom burden*), TSS – sumaryczna ocena objawów (z ang. *total symptom score*), PLS – sumaryczna ocena ograniczeń fizycznych (z ang. *physical limitation score*), SLS – sumaryczna ocena ograniczeń społecznych (z ang. *social limitation score*), QoLS – sumaryczna ocena jakości życia (z ang. *quality of life score*); Zakres punktacji wynosi od 0-100 pkt. – wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca

W grupie pacjentów otrzymujących MAV + SoC średni wynik punktowy uzyskany w ocenie KCCQ-OSS wynosił wyjściowo 64 punkty, a po 16 tygodniach leczenia – 76 pkt. Autorzy odnotowali istotne statystycznie zwiększenie średniej punktacji KCCQ-OSS, wskazujące na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów ($p < 0,001$). Dla większości analizowanych domen (ocena występowania objawów, ograniczeń fizycznych i społecznych) średnie wyniki punktowe odnotowane po leczeniu były o 10-12 pkt. wyższe niż średnie wyniki wyjściowe, co, wg analizy przeprowadzonej przez autorów, przekładało się na istotną statystycznie poprawę uzyskiwanego wyniku ($p < 0,001$). Wyjściowo, najgorszy wynik punktowy odnotowano w domenie oceny jakości życia – średnio 49 pkt., po leczeniu MAV + SoC średnia punktacja KCCQ-QoLS wzrosła do 65 pkt. (również w tym przypadku odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku, $p < 0,001$). W grupie kontrolnej (PBO + SoC), dla większości ocenianych domen po 16 tygodniach leczenia odnotowano wyniki punktowe zbliżone do wyników zaobserwowanych w momencie rozpoczęcia badania, największą różnicę po leczeniu odnotowano w ocenie jakości życia, KCCQ-QoLS (średni wynik wyjściowy: 46 pkt., po 16 tyg. leczenia: 53 pkt.; $p = 0,003$).

5.4.6.1 Liczba pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia

Zmianę wyniku kwestionariusza KCCQ względem wartości wyjściowej klasyfikowano jako: pogorszenie stanu klinicznego (spadek wyniku o ≥ 5 punktów), brak istotnej zmiany (od < -5 do < 5), niewielka, ale istotna klinicznie poprawa (zwiększenie wyniku o od ≥ 5 do < 10), poprawa kliniczna od umiarkowanej do dużej (zwiększenie wyniku od ≥ 10 do < 20), poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku o ≥ 20).

W badaniach *EXPLORER-HCM* (*Spertus 2021*) oraz *VALOR-HCM* (*Desai 2023b*) oceniano odsetki pacjentów, którzy odpowiednio po 30 lub 16 tygodniach leczenia osiągnęli istotną klinicznie poprawę definiowaną jako zwiększenie punktacji KCCQ o ≥ 5 pkt. (minimalna istotna klinicznie poprawa), ≥ 10 pkt. (co najmniej umiarkowana poprawa kliniczna) lub ≥ 20 pkt. (co najmniej duża poprawa kliniczna).

W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe oraz wyniki metaanalizy oceniającej odsetki pacjentów osiągających istotną poprawę jakości życia wg KCCQ-OS, przeprowadzonej na podstawie badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Tabela 15. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia po leczeniu, ocena wg kwestionariusza KCCQ-OS, dane z badań *EXPLORER-HCM*, *VALOR-HCM* oraz wyniki metaanalizy; MAV+SoC vs PBO+SoC (*Spertus 2021*, *Desai 2023b*).

Badanie (źródło danych)	MAV+SoC, n/N (%)	PBO+SoC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²				
<i>EXPLORER-HCM</i> ⁴ (<i>Spertus 2021</i> ¹)	66/94 (70%)	40/91 (44%)	1,60 (1,22; 2,09) p = 0,0006	0,26 (0,12; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0002
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2023b</i>) ³	42*/56 (74,5%)	23*/56 (41,1%)	1,83 (1,29; 2,59) p = 0,0007	0,34 (0,17; 0,51) NNH = 3 (2; 6) p = 0,0001
<i>fixed</i> , p = 0,5498, I ² = 0,0% RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), p < 0,0001, RD = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,40), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3;6)				
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ⁴				
<i>EXPLORER-HCM</i> ⁴ (<i>Spertus 2021</i> ¹)	49/88 (56%)	31/86 (36%)	1,54 (1,10; 2,17) p = 0,0116	0,20 (0,05; 0,34) NNT = 6 (3; 20) p = 0,0080
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2023b</i>) ³	32*/56 (57,4%)	14*/56 (24,5%)	2,29 (1,38; 3,80) p = 0,0014	0,32 (0,15; 0,49) NNH = 4 (3; 7) p = 0,0003
<i>fixed</i> , p = 0,2053, I ² = 37,7% RB = 1,77 (95% CI: 1,34; 2,35), p = 0,0001 RD = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,36), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 3;20)				
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁵				
<i>EXPLORER-HCM</i> ⁴ (<i>Spertus 2021</i> ¹)	33/75 (44%)	13/71 (18%)	2,40 (1,38; 4,18) p = 0,0019	0,26 (0,11; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0005
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2023b</i>) ³	16*/56 (28,9%)	2*/56 (4,4%)	8,00 (1,93; 33,18) p = 0,0042	0,25 (0,12; 0,38) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0001
<i>fixed</i> , p = 0,1104, I ² = 60,8% RB = 3,13 (95% CI: 1,87; 5,24), p < 0,0001 RD = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3;7)				

- 1 dane z tabeli z publikacji *Spertus 2021*, w publikacji przedstawiono również liczby i odsetki pacjentów osiągających poszczególne kategorie odpowiedzi klinicznej, przedstawione na wykresach liczby (n) pacjentów osiągających poprawę kliniczną były takie same jak w tabeli, jednak podane odsetki (%) różniły się (przyjęte N w każdym przypadku stanowiło liczebność populacji uwzględnionej w analizie KCCQ, MAV+SoC vs PBO+SoC 92 vs 88).
- 2 obejmuje następujące kategorie odpowiedzi: niewielka, ale istotna klinicznie poprawa (zwiększenie wyniku o od ≥ 5 do < 10), poprawa kliniczna od umiarkowanej do dużej (zwiększenie wyniku od ≥ 10 do < 20), poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku o ≥ 20);
- 3 w doniesieniu konferencyjnym podano jedynie odsetki pacjentów osiągających daną poprawę wyniku KCCQ-OS, jako liczebność analizowanych grup przyjęto liczebność populacji całkowitej badania;
- 4 obejmuje następujące kategorie odpowiedzi: poprawa kliniczna od umiarkowanej do dużej (zwiększenie wyniku od ≥ 10 do < 20), poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku o ≥ 20);
- 5 poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej.

W badaniu *EXPLORER-HCM* minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia (zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 5) odnotowano u 70% pacjentów w grupie interwencji oraz u 44% pacjentów w grupie kontrolnej. W próbie *VALOR-HCM* odnotowano podobne odsetki chorych osiągających oceniany punkt końcowy: MAV + SoC vs PBO + SoC: 74,5% vs 41,1%. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie ocenianych badań wskazywały na istotnie większe prawdopodobieństwo istotnej klinicznie poprawy jakości życia podczas stosowania MAV jako leczenia dodane do SoC w porównaniu do PBO + SoC, RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), $p < 0,0001$ (metaanaliza przeprowadzona modelem *fixed*, $p = 0,5498$).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazywały również na istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia umiarkowanej lub dużej poprawy klinicznej podczas leczenia MAV + SoC w porównaniu do PBO + SoC (zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 10 pkt., RB = 1,77 [95% CI: 1,34; 2,35], $p = 0,00016$; zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 20 pkt., RB = 3,13 [95% CI: 1,87; 5,24], $p < 0,0001$).

W publikacji *Spertus 2021* podano również odsetki pacjentów biorących udział w badaniu *EXPLORER-HCM*, którzy po 30 tygodniach leczenia osiągnęli istotną klinicznie poprawę jakości życia wg kwestionariusza KCCQ, dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia po 30 tygodniach leczenia, ocena wg kwestionariusza KCCQ, MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (*Spertus 2021*).

Zmiana średniego wyniku (<i>Spertus 2021</i> ¹)	MAV+SoC, n/N (%)	PBO+SoC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
KCCQ-CSS				
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²	64/95 (67%)	39/87 (45%)	1,50 (1,15; 1,97) p = 0,0033	0,23 (0,08; 0,37) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0017
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ³	48/88 (55%)	27/80 (34%)	1,62 (1,13; 2,32) p = 0,0092	0,21 (0,06; 0,35) NNT = 5 (3; 17) p = 0,0055

Zmiana średniego wyniku (<i>Spertus 2021</i> ¹)	MAV+SoC, n/N (%)	PBO+SoC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁴	33/66 (50%)	11/62 (18%)	2,82 (1,57; 5,07) p = 0,0006	0,32 (0,17; 0,48) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
KCCQ total symptom score				
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²	61/93 (66%)	37/82 (45%)	1,45 (1,10; 1,92) p = 0,0089	0,20 (0,06; 0,35) NNT = 5 (3; 17) p = 0,0055
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ³	50/85 (59%)	29/74 (39%)	1,50 (1,07; 2,10) p = 0,0175	0,20 (0,04; 0,35) NNT = 6 (3; 23) p = 0,0117
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁴	32/68 (47%)	16/64 (25%)	1,59 (0,98; 2,57) p = 0,0600	0,17 (0,00; 0,34) p = 0,0445
KCCQ physical limitation score				
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²	64/92 (70%)	38/88 (43%)	1,61 (1,22; 2,12) p = 0,0007	0,26 (0,12; 0,40) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0002
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ³	50/86 (58%)	24/77 (31%)	1,87 (1,28; 2,72) p = 0,0012	0,27 (0,12; 0,42) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0003
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁴	33/68 (49%)	10/63 (16%)	3,06 (1,65; 5,68) p = 0,0004	0,33 (0,18; 0,48) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
KCCQ social limitation score				
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²	62/86 (72%)	42/87 (48%)	1,49 (1,16; 1,93) p = 0,0020	0,24 (0,10; 0,38) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0010
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ³	52/78 (67%)	31/77 (40%)	1,66 (1,21; 2,27) p = 0,0016	0,26 (0,11; 0,42) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁴	26/52 (50%)	16/56 (29%)	1,75 (1,07; 2,87) p = 0,0268	0,21 (0,03; 0,39) NNT = 5 (3; 30) p = 0,0198
KCCQ quality of life score				
Poprawa wyniku o ≥ 5 punktów ²	66/95 (70%)	49/94 (52%)	1,33 (1,05; 1,69) p = 0,0167	0,17 (0,04; 0,31) NNT = 6 (4; 28) p = 0,0131
Poprawa wyniku o ≥ 10 punktów ³	48/87 (55%)	31/89 (35%)	1,58 (1,13; 2,23) p = 0,0083	0,20 (0,06; 0,35) NNT = 5 (3; 17) p = 0,0056
Poprawa wyniku o ≥ 20 punktów ⁴	35/82 (43%)	20/80 (25%)	1,71 (1,08; 2,69) p = 0,0212	0,18 (0,03; 0,32) NNT = 6 (4; 30) p = 0,0154

1 dane z tabeli z publikacji *Spertus 2021*, w publikacji przedstawiono również liczby i odsetki pacjentów osiągających poszczególne kategorie odpowiedzi klinicznej, przedstawione na wykresach liczby (n) pacjentów osiągających poprawę kliniczną były takie same jak w tabeli, jednak podane odsetki (%) różniły się (przyjęte N w każdym przypadku stanowiło liczebność populacji uwzględnionej w analizie KCCQ, MAV+SoC vs PBO+SoC 92 vs 88).

- 2 obejmuje następujące kategorie odpowiedzi: niewielka, ale istotna klinicznie poprawa (zwiększenie wyniku o ≥ 5 do < 10), poprawa kliniczna od umiarkowanej do dużej (zwiększenie wyniku od ≥ 10 do < 20), poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku o ≥ 20);
- 3 obejmuje następujące kategorie odpowiedzi: poprawa kliniczna od umiarkowanej do dużej (zwiększenie wyniku od ≥ 10 do < 20), poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku o ≥ 20);
- 4 poprawa kliniczna od dużej do bardzo dużej.

Istotną poprawę kliniczną (zwiększenie wyniku KCCQ-CSS o ≥ 5) odnotowano u 67% pacjentów w grupie interwencji oraz u 45% pacjentów w grupie kontrolnej, co wskazywało na 1,5 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia ocenianego punktu końcowego podczas stosowania MAV jako leczenie dodane do SoC w porównaniu do PBO+SoC, RB 1,50 (95% CI: 1,15; 1,97), $p = 0,0033$, NNT = 5. Większy odsetek pacjentów w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej osiągnął także co najmniej umiarkowaną poprawę kliniczną, oznaczającą zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 10 (RB = 1, 1,62 [95% CI: 1,13; 2,32], $p = 0,0092$, NNT = 5) lub poprawę kliniczną od dużej do bardzo dużej (zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 20) (RB = 2,82 [95% CI: 1,57; 5,07], $p = 0,0006$, NNT = 4).

W ocenie poszczególnych domen odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (RB = 1,45 [95% CI: 1,10; 1,92], $p = 0,0089$), zmniejszenia ograniczeń społecznych (RB = 1,49 [95% CI: 1,16; 1,93], $p = 0,0020$) i poprawy jakości życia (RB = 1,33 [95% CI: 1,05; 1,69], $p = 0,0167$) podczas leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC. Wyniki wskazywały na największą liczbą korzyść w zakresie zmniejszenia ograniczeń fizycznych podczas leczenia w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,61 (95% CI: 1,22; 2,12), $p = 0,0007$.

Ogółem, wyniki oceny klinicznej (KCCQ-CSS) oraz poszczególnych domen ocenianych w kwestionariuszu KCCQ były spójne i wskazywały na od 1,3 do 3,1 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy (zwiększenie wyniku o ≥ 5 , ≥ 10 lub ≥ 20) podczas leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC, w większości analiz odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

Autorzy badania *EXPLORER-HCM* oceniali również odsetek pacjentów osiągających minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (MCID, z ang. *minimal clinically important difference*) ocenianej na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L po 30 tygodniach leczenia. Wartość MCID może się różnić w zależności od ocenianej populacji i w celu wyznaczenia punktu odcięcia dla minimalnej zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L o znaczeniu klinicznym w populacji pacjentów w badaniu *EXPLORER-HCM* autorzy zastosowali kilka metod do wyznaczenia MCID. Zastosowano zarówno metody oparte na rozkładzie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L odnotowanych w analizowanej populacji pacjentów (*distribution-based approach*), jak i metody, w których wykorzystywano korelację pomiędzy wynikiem EQ-5D-5L i wynikiem uzyskiwanym w innych kwestionariuszach oceniających jakość życia: KCCQ-CSS oraz HCMSQ-SoB (*anchor-based approach*).

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów osiągających minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L przyjmując różne definicje MCID.

Tabela 17. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną zmianę po 30 tygodniach leczenia, ocena wg kwestionariusza EQ-5D-5L, MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (Xie 2022).

Wartość MCID	Metoda wyznaczenia MCID	MAV+SoC, n/N (%)	PBO+SoC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) ¹	OR (95% CI), analiza skorygowana ²
EQ-5D-5L indeks							
0,088	oparta na rozkładzie uzyskanych wartości ³	40/58 (69,0%)	22/56 (39,3%)	1,76 (1,21; 2,54) p = 0,0028	0,30 (0,12; 0,47) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0009	3,43 (1,59; 7,44) p = 0,002	3,19 (1,44; 7,08) p = 0,004
0,022	odpowiadająca 5-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	56/71 (78,9%)	40/67 (59,7%)	1,32 (1,05; 1,66) p = 0,0180	0,19 (0,04; 0,34) NNT = 6 (3; 25) p = 0,0128	2,52 (1,19; 5,34) p = 0,016	2,52 (1,17; 5,42) p = 0,018
0,050	odpowiadająca 10-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	53/71 (74,6%)	36/67 (53,7%)	1,39 (1,07; 1,80) p = 0,0133	0,21 (0,05; 0,37) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0088	2,54 (1,24; 5,20) p = 0,011	2,48 (1,19; 5,16) p = 0,016
0,105	odpowiadająca 20-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	35/53 (66,0%)	17/53 (32,1%)	2,06 (1,33; 3,19) p = 0,0012	0,34 (0,16; 0,52) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0002	4,12 (1,83; 9,25) p = 0,001	4,05 (1,71; 9,61) p = 0,001
0,047	odpowiadająca 2-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	53/71 (74,6%)	36/67 (53,7%)	1,39 (1,07; 1,80) p = 0,0133	0,21 (0,05; 0,37) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0088	2,54 (1,24; 5,20) p = 0,011	2,48 (1,19; 5,16) p = 0,016
0,059	odpowiadająca 2,5-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	48/64 (75,0%)	32/62 (51,6%)	1,45 (1,10; 1,92) p = 0,0088	0,23 (0,07; 0,40) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0051	2,81 (1,32; 5,98) p = 0,007	2,68 (1,25; 5,78) p = 0,012
0,072	odpowiadająca 3-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	40/58 (69,0%)	23/56 (41,1%)	1,68 (1,17; 2,40) p = 0,0046	0,28 (0,10; 0,45) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0018	3,19 (1,48; 6,89) p = 0,003	2,98 (1,34; 6,61) p = 0,007
EQ-VAS							
9,9	Oparta na rozkładzie uzyskanych wartości ³	38/86 (44,2%)	24/82 (29,3%)	1,51 (1,00; 2,28) p = 0,0500	0,15 (0,01; 0,29) NNT = 7 (4; 191) p = 0,0422	1,91 (1,01; 3,62) p = 0,046	1,95 (1,01; 3,76) p = 0,046

Wartość MCID	Metoda wyznaczenia MCID	MAV+SoC, n/N (%)	PBO+SoC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI) ¹	OR (95% CI), analiza skorygowana ²
1,34	odpowiadająca 5-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	61/95 (64,2%)	39/88 (44,3%)	1,45 (1,10; 1,91) p = 0,0090	0,20 (0,06; 0,34) NNT = 6 (3; 18) p = 0,0059	2,25 (1,24; 4,08) p = 0,007	2,31 (1,26; 4,24) p = 0,007
4,19	odpowiadająca 10-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	52/91 (57,1%)	36/85 (42,4%)	1,29 (0,96; 1,73) p = 0,0903	0,13 (-0,02; 0,27) p = 0,0836	1,81 (1,00; 3,30) p = 0,051	1,82 (0,99; 3,35) p = 0,054
9,89	odpowiadająca 20-pkt. zmianie w KCCQ-CSS	38/86 (44,2%)	24/82 (29,3%)	1,51 (1,00; 2,28) p = 0,0500	0,15 (0,01; 0,29) NNT = 7 (4; 191) p = 0,0422	1,91 (1,01; 3,62) p = 0,046	1,95 (1,01; 3,76) p = 0,046
3,59	odpowiadająca 2-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	54/92 (58,7%)	37/87 (42,5%)	1,38 (1,02; 1,86) p = 0,0343	0,16 (0,02; 0,31) NNT = 7 (4; 59) p = 0,0285	1,92 (1,06; 3,48) p = 0,003	1,94 (1,06; 3,56) p = 0,032
4,87	odpowiadająca 2,5-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	52/91 (57,1%)	36/85 (42,4%)	1,35 (0,99; 1,83) p = 0,0545	0,15 (0,00; 0,29) p = 0,0474	1,81 (1,00; 3,30) p = 0,051	1,82 (0,99; 3,35) p = 0,054
6,14	odpowiadająca 3-pkt. zmianie w HCMSQ-SoB	46/89 (51,7%)	27/83 (32,5%)	1,59 (1,10; 2,30) p = 0,0140	0,19 (0,05; 0,34) NNT = 6 (3; 22) p = 0,0095	2,22 (1,19; 4,12) p = 0,012	2,26 (1,20; 4,27) p = 0,012

1 analiza z wykorzystaniem regresji logistycznej;

2 analiza z wykorzystaniem regresji logistycznej; z dopasowaniem względem następujących zmiennych: klasa czynnościowa NYHA (II vs III), stosowanie beta-adrenolityków (tak vs nie), rodzaj ergometru (bieżnia vs rower);

3 obliczona jako połowa SD.

W analizie, w której jako wartość MCID przyjęto wartość odpowiadającą zwiększeniu wyniku KCCQ-CSS o ≥ 5 punktów (MCID = 0,022) istotną klinicznie zmianę odnotowano u 78,9% w grupie interwencji i u 59,7% pacjentów w grupie kontrolnej, co wskazywało na istotne, ponad 1,3 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy jakości życia ocenianej wg indeksu EQ-5D-5L, RB = 1,32 (95% CI: 1,05; 1,66), p = 0,0180, NNT = 6. Ogółem, wartości MCID przyjęte w poszczególnych analizach wynosiły od 0,022 do 0,105, odnotowano od 1,3 do 2,1 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy jakości życia podczas leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC, różnice odnotowane pomiędzy grupami były znamienne statystycznie bez względu na przyjęta wartość MCID.

Podobne wyniki odnotowano w ocenie jakości życia wg EQ-VAS. W analizie, w której jako wartość MCID przyjęto wartość odpowiadającą zwiększeniu wyniku KCCQ-CSS o ≥ 5 punktów odnotowano większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w grupie leczonej MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC, RB = 1,45 (95% CI: 1,10; 1,91), p = 0,0090, NNT = 6. W pozostałych

analizach odnotowano od 1,3 do 1,6 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy ogólnego stanu zdrowia (ocena wg EQ-VAS) w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, w większości analiz odnotowane różnice pomiędzy grupami osiągnęły istotność statystyczną.

5.4.7 Biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca

W analizowanych badaniach rozpatrywano również zmianę stężenia dwóch istotnych biomarkerów kardiologicznych: n-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz sercowej troponiny, wskazujących odpowiednio na niewydolność lub chorobę niedokrwinną serca (ryzyko zawału). Dane raportowane przez autorów badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena parametrów echokardiograficznych; MAV vs PBO; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

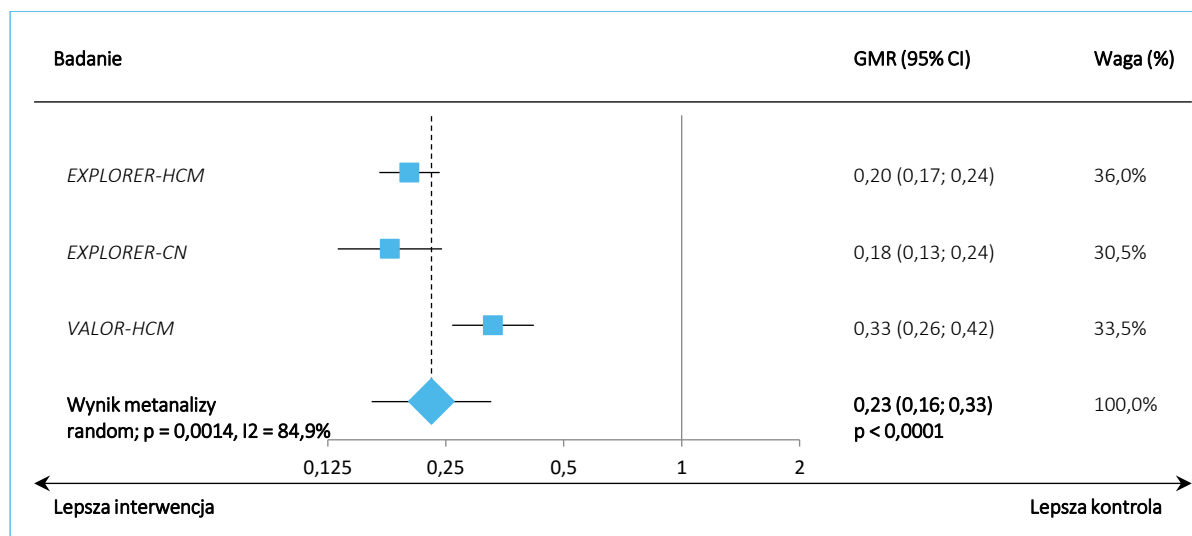
Badanie	MAV+SoC średnia geometryczna, N	PBO+SoC średnia geometryczna, N	Stosunek średnich geometrycznych (GMR) (95% CI)
Zmiana stężenia NT-proBNP [ng/l]			
<i>EXPLORER-HCM</i> (<i>Olivotto 2020</i>)	bd	bd	0,202 (0,169; 0,241)
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	0,18	0,93	0,18 (0,13; 0,24) p < 0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	Mediana zmiany: -399 (IQR: -1146; -138)	Mediana zmiany: 40 (IQR: -155; 203)	0,33 (0,26; 0,42) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	0,23 (0,16; 0,33) p < 0,0001 ▪ Model: random (odwrotnych wariancji) ▪ Heterogeniczność: p = 0,0014
Zmiana stężenia sercowej troponiny [ng/l]			
<i>EXPLORER-HCM</i> (<i>Olivotto 2020</i>)	bd	bd	0,589 (0,500; 0,693)
<i>EXPLORER-CN</i> (<i>Tian 2023a</i>)	0,42	1,24	0,34 (0,27; 0,42) p < 0,001
<i>VALOR-HCM</i> (<i>Desai 2022</i>)	Mediana zmiany: -9,2 (IQR: -18,1; -1,8)	Mediana zmiany: 0,07 (IQR: -2,0; 3,3)	0,53 (0,41; 0,70) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	0,47 (0,34; 0,67) p < 0,0001 ▪ Model: random (odwrotnych wariancji) ▪ Heterogeniczność: p = 0,0004

Pacjenci otrzymujący mawakamten wraz ze standardową terapią mieli ogólnie większe obniżenie stężenia ocenianych biomarkerów (poprawę), niż pacjenci otrzymujący jedynie standardową terapię, co wskazywało na zahamowanie progresji upośledzenia czynności serca u tych pacjentów. Stosunek średniej geometrycznej zmiany stężenia NT-proBNP oraz zmiany stężenia sercowej troponiny w grupie

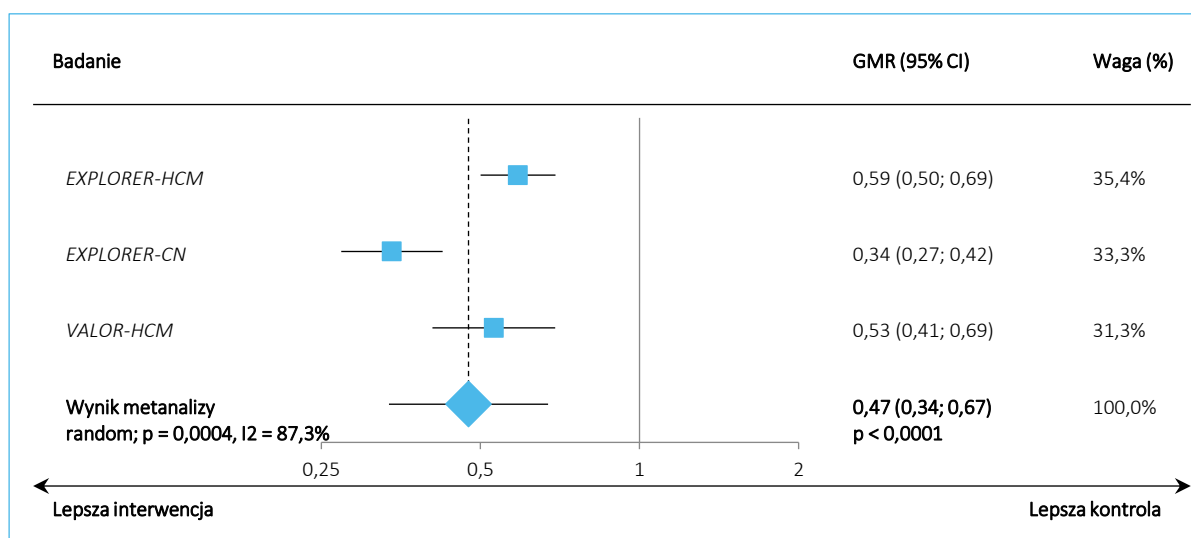
MAV+SoC w porównaniu do grupy SoC były znamienne statystycznie w każdym z rozpatrywanych badań, wskazując na korzystny efekt mawakamtenu. Metaanaliza danych (metodą odwrotnych wariacji) z trzech ocenianych badań również potwierdziła istotność efektu – mawakamten dodany do SoC istotnie zmniejszał stężenie NT-proBNP, w porównaniu z samą SoC: stosunek średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) zmian stężenia tego markera wyniósł 0,23 (95% CI: 0,16; 0,33) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). W przypadku oceny zmian stężenia sercowej troponiny, stosunek ten wynosił 0,47 (95% CI: 0,34; 0,67) i również był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). W obu przypadkach metaanalizy wykonano przy wykorzystaniu modelu efektów losowych (*random*), z uwagi na odnotowanie istotnej klinicznie heterogeniczności, wynoszącej odpowiednio $p = 0,0014$ w przypadku metaanalizy zmian stężenia NT-proBNP oraz $p = 0,0004$ w przypadku oceny zmian stężenia sercowej troponiny.

Uzyskane wyniki metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 13. Zmiana stężenia NT-proBNP – ocena stosunku średnich geometrycznych (GMR); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



Wykres 14. Zmiana stężenia sercowej troponiny – ocena stosunku średnich geometrycznych (GMR); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.8 Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET)

Poza oceną parametru pVO_2 (szczytowe pochłanianie tlenu), który wchodził w skład złożonego głównego punktu końcowego ocenianego w badaniu *EXPLORER-HCM*, w badaniu tym oceniono również szereg innych parametrów mierzonych w trakcie wysiłku fizycznego (CPET, ang. *cardiopulmonary exercise testing*). Szczegółowe wyniki odnośnie zmiany tych parametrów w ocenianych grupach chorych (otrzymujących mawakamten wraz ze standardowym leczeniem lub jedynie standardowe leczenie) przedstawiono w osobnej publikacji, *Wheeler 2023*. Parametry CPET mierzono wyjściowo oraz w 30 dniu badania, w trakcie kontrolowanego wysiłku fizycznego (bieżnia lub rowerek treningowy). Oceniane parametry można było podzielić na dwie grupy:

- Parametry mierzone w szczytowym wysiłku (*peak exercise*):
 - Stosunek wentylacji minutowej do ilości wydalanego dwutlenku węgla (V_E/VCO_2)
 - Równoważnik metaboliczny (METs)
 - Czas trwania wysiłku
 - Ciśnienie końcowydechowe wydychanego dwutlenku węgla (PETCO₂)
 - Siła krążenia (iloczyn szczytowego pochłaniania tlenu pVO_2 i szczytowego ciśnienia skurczowego krwi)
 - Współczynnik wymiany oddechowej (RER, ang. *respiratory exchange ratio*)
- Parametry mierzone poza szczytowym wysiłkiem (*non-peak exercise, submaximal exercise*):
 - Tempo zmian (ang. *slope*) V_E w zależności od VCO_2

- o Siła wentylacji płuc (ang. *ventilatory power*, stosunek szczytowego ciśnienia skurczowego krwi do tempa zmian V_E w zależności od V_{CO_2})
- o Próg wentylacji płuc (ang. *ventilatory threshold*)
- o Ciśnienie końcowowydechowe wydychanego dwutlenku węgla ($PETCO_2$) mierzone w spoczynku
- o Tempo zmian pochłaniania tlenu (VO_2) w zależności od obciążenia wysiłkowego (ang. $VO_2/workload slope$)

Wyniki uzyskane w ramach badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmiany parametrów mierzonych podczas testu wysiłkowego (CPET); MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (Wheeler 2023).

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Parametry CPET mierzone w szczytowym wysiłku (ang. <i>peak-exercise CPET parameters</i>)				
V_E/V_{CO_2}	-1,90 (3,70) N = 123	0,50 (3,80) N = 128	-2,40 (-3,33;-1,47) p < 0,0001	-2,20 (-3,05;-1,26) p < 0,001
METS	0,40 (0,90) N = 123	-0,02 (0,86) N = 128	0,42 (0,20; 0,64) p = 0,0002	0,40 (0,17; 0,60) p < 0,001
Czas trwania wysiłku [min]	0,80 (2,40) N = 123	0,10 (2,00) N = 128	0,70 (0,15; 1,25) p = 0,0122	0,70 (0,13; 1,24) p = 0,02
$PETCO_2$ [mmHg]	1,70 (3,40) N = 123	-0,40 (3,00) N = 128	2,10 (1,31; 2,89) p < 0,0001	2,00 (1,12; 2,79) p < 0,001
Siła krążenia	414,10 (972,00) N = 123	-17,90 (869,10) N = 128	432,00 (203,58; 660,42) p = 0,0002	372,9 (153,12; 592,61) p = 0,001
RER	-	-	-	0,02 (-0,003; 0,04) p = 0,09
Parametry CPET mierzone poza szczytowym wysiłkiem (ang. <i>submaximal exercise CPET parameters</i>)				
VE/V_{CO_2} (tempo zmian, ang. <i>slope</i>)	-2,40 (4,60) N = 123	0,40 (4,10) N = 128	-2,80 (-3,88;-1,72) p < 0,0001	-2,60 (-3,58;-1,52) p < 0,001
Siła wentylacji płuc [mmHg]	0,70 (1,40) N = 123	-0,03 (1,23) N = 128	0,73 (0,40; 1,06) p < 0,0001	0,60 (0,29; 0,90) p < 0,001
Próg wentylacji [ml/kg/min]	0,70 (2,50) N = 123	0,10 (2,60) N = 128	0,60 (-0,03; 1,23) p = 0,0623	0,60 (-0,03; 1,17) p = 0,06
$PETCO_2$ spoczynkowe [mmHg]	0,60 (3,00) N = 123	-0,30 (3,20) N = 128	0,90 (0,13; 1,67) p = 0,0215	0,80 (0,07; 1,53) p = 0,03
VO_2 /obciążenie wysiłkowe (tempo zmian, ang. <i>slope</i>)	0,04 (0,17) N = 123	-0,02 (0,19) N = 128	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0083	0,04 (0,002; 0,086) p = 0,04

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Ogółem, w przypadku grupy leczonej mawakamtenem w skojarzeniu ze standardową terapią, obserwowano istotną poprawę ocenianych parametrów mierzonych w szczytowym wysiłku, w porównaniu z samym leczeniem standardowym – jedynie w ocenie współczynnika wymiany oddechowej (RER) obserwowane różnice były nieistotne (MD = 0,02 [95% CI: -0,003; 0,04], $p = 0,09$). Obserwacje te potwierdziły własne obliczenia, na podstawie zmian wyniku danego parametru w ocenianych grupach.

Podobne wyniki uzyskano w ocenie parametrów mierzonych poza szczytem wysiłku fizycznego – mawakamten stosowany wraz ze standardowym leczeniem istotnie (w stosunku do samego standardowego leczenia) poprawiał wyniki opisywanych parametrów – jedynie w przypadku oceny progu wentylacji nie obserwowano istotnych różnic, choć wynik wskazywał liczbowo na korzyść mawakamtenu (MD = 0,60 [95% CI: -0,03; 1,17], $p = 0,06$).

5.4.9 Parametry morfologiczne i czynnościowe serca w echokardiografii/CMR

5.4.9.1 Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI)

Informacje odnośnie wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI, masa lewej komory standaryzowana względem powierzchni ciała) odnaleziono we wszystkich analizowanych badaniach. Parametr ten mógł być wyznaczany zarówno w badaniu echokardiograficznym, jak i w badaniu rezonansu magnetycznego serca (CMR) – w próbie *EXPLORER-HCM* raportowano wynik oceny LVMI w obu tych metodach, w badaniu *EXPLORER-CN* – wynik pomiaru w CMR, natomiast w badaniu *VALOR-HCM* – wynik pomiaru echokardiograficznego. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiany wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI); MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu^ (95% CI)
LVMI [g/m²]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar CMR, <i>Saberi</i> 2021)	-17,40 (12,10) N = 17	-1,60 (7,40) N = 18	-15,80 (-22,49;-9,11) p < 0,0001	-15,80 (-22,60;-9,00) p < 0,0001
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde</i> 2021)	-7,40 (18,29**) N = 108	8,90 (15,25**) N = 110	-16,30 (-20,77;-11,83) p < 0,0001	-15,50 (-19,00;-11,90) p < 0,0001
<i>EXPLORER-CN</i> (pomiar CMR, <i>Tian</i> 2023a)	-26,37 (bd) N = 39	4,43 (bd) N = 19	-	-30,80 (-41,55;-20,05) p < 0,001

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu^ (95% CI)
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Desai</i> 2022)	-7,90 (17,70) N = 56	-1,90 (16,60) N = 56	-6,00 (-12,36; 0,36) p = 0,0643	-6,50 (-13,20; 0,11)
Wynik metaanalizy (wariant 1)	-	-	-22,70 (-37,35;-8,05) p = 0,0024 <ul style="list-style-type: none"> Model: random (metaanaliza <i>EXPLORER-HCM</i> [wariant CRM] i <i>VALOR-HCM</i>) Heterogeniczność: p = 0,0208 	-17,04 (-29,24;-4,85) p = 0,0062 <ul style="list-style-type: none"> Model: random (metaanaliza <i>EXPLORER-HCM</i> [wariant CRM], <i>EXPLORER-CN</i> i <i>VALOR-HCM</i>) Heterogeniczność: p = 0,0007
Wynik metaanalizy (wariant 2)	-	-	-11,41 (-21,49;-1,33) p = 0,0266 <ul style="list-style-type: none"> Model: random (metaanaliza <i>EXPLORER-HCM</i> [wariant echo] i <i>VALOR-HCM</i>) Heterogeniczność: p = 0,0094 	-16,66 (-26,88;-6,45) p = 0,0014 <ul style="list-style-type: none"> Model: random (metaanaliza <i>EXPLORER-HCM</i> [wariant echo], <i>EXPLORER-CN</i> i <i>VALOR-HCM</i>) Heterogeniczność: p = 0,0007

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-10,8; -3,9) w grupie MAV+SoC i (6,0; 11,7) w grupie PBO+SoC;

^ różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

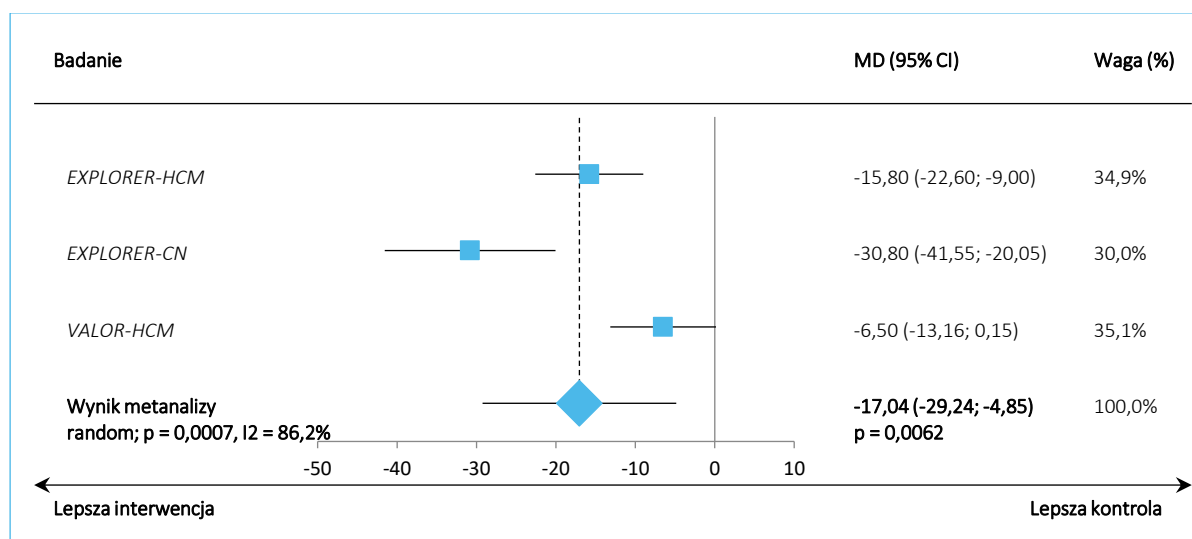
W każdym z ocenianych badań obserwowano istotne zmniejszenie wskaźnika LVMI po zastosowaniu mawakamtenu, co wskazywało na zmniejszenie masy lewej komory serca, a tym samym poprawę objawów przerostu mięśnia sercowego. Obserwowane różnice względem grupy kontrolnej, obejmującej standardowe leczenie, wynosiły od -6,5 do -30,80 g/m².

Z uwagi na ocenę zarówno za pomocą echokardiografii, jak i CMR w badaniu *EXPLORER-HCM*, oraz na fakt, że w pozostałych badaniach wykorzystano obie te metody (CMR w *EXPLORER-CN* oraz echo w *VALOR-HCM*), wykonano 2 warianty metaanaliz – w pierwszym po stronie badania *EXPLORER-HCM* wykorzystano dane z analizy CMR, natomiast w drugim – z analizy echokardiograficznej. Z uwagi na brak szczegółowych danych w badaniu *EXPLORER-CN*, zostało ono uwzględnione jedynie w metaanalizach wykonanych metodą odwrotnych wariacji, na podstawie różnic między grupami raportowanymi w badaniu.

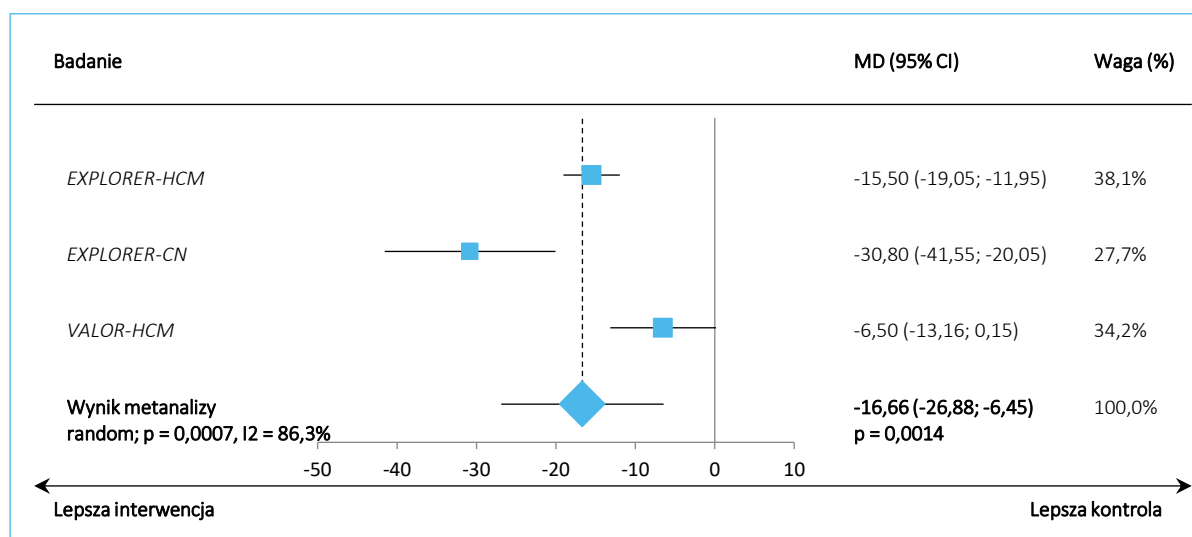
Niezależnie od wariantu metaanalizy, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie standaryzowanej masy lewej komory serca po wprowadzeniu do standardowego leczenia mawakamtenu, w porównaniu z samym standardowym leczeniem – przy wykorzystaniu po stronie badania *EXPLORER-HCM* danych oceny CMR różnice pomiędzy grupami wynosiły -17,04 (95% CI: -29,24; -4,85) i były znamienne statystycznie (p = 0,0062); przy wykorzystaniu danych z oceny echo, uzyskany efekt był podobny: -16,66

(95% CI: -26,88; -6,45), $p = 0,0014$. W obu przypadkach wykorzystano modele efektów losowych (*random*), z uwagi na istotną heterogeniczność analizowanych danych (w obu przypadkach $p = 0,0007$). Obliczenia na podstawie surowych danych (średnie zmiany w każdej z ocenianych grup) potwierdziły te obserwacje (wyniki tych dodatkowych metaanaliz podsumowano w załączniku do niniejszej analizy). Wyniki obliczeń obu wariantów (metaanalizy odwrotnych wariacji efektów raportowanych w badaniach) podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 15. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 1); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



Wykres 16. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 2); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.9.2 Masa lewej komory serca

Informacje o zmianach niestandardyzowanej wartości masy lewej komory serca przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach – *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*. W obu próbach masę lewej komory ustalono w wyniku badania CMR. Z uwagi na brak odpowiednio szczegółowych danych nie udało się wykonać własnych obliczeń różnicy w ocenianym efekcie pomiędzy grupami, więc przedstawiono jedynie wyniki raportowane przez autorów publikacji. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

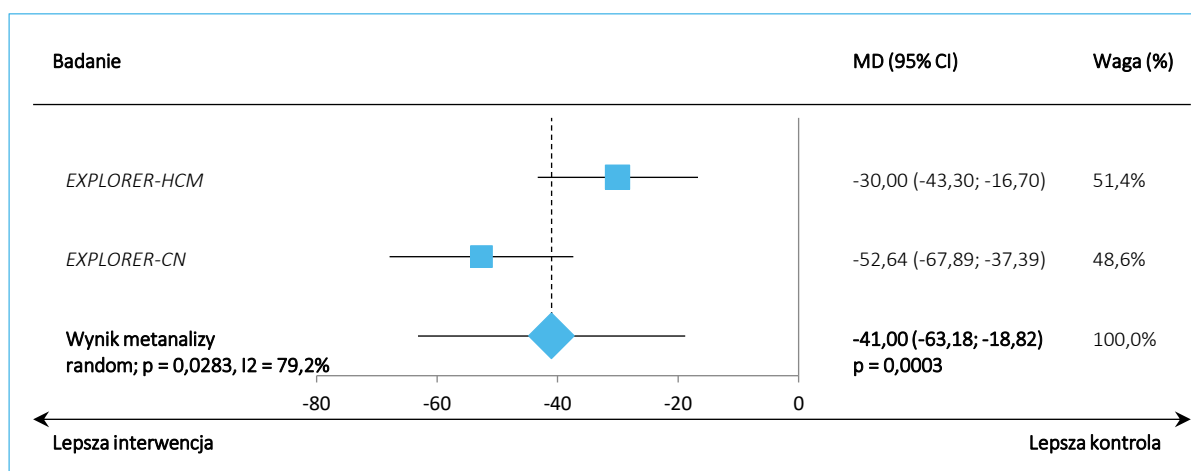
Tabela 19. Zmiany masy lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	Różnica efektu [^] (95% CI)
Masa lewej komory [g]			
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar CMR, <i>Saberi 2021</i>)	bd	bd	-30,0 (-43,30;-16,70) p < 0,0001
<i>EXPLORER-CN</i> (pomiar CMR, <i>Tian 2023a</i>)	-46,30 (bd) N = 39	6,34 (bd) N = 19	-52,64 (-67,89;-37,39) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-41,00 (-63,18;-18,82) p = 0,0003
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0283 	

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

W obu badaniach obserwowano istotne zmniejszenie masy lewej komory serca po wprowadzeniu terapii mawakamtenem i efekt był dużo większy w porównaniu ze standardowym leczeniem – zmniejszenie masy lewej komory serca było o 30-53 gramów większe w grupie otrzymującej mawakamten. Metaanaliza danych z obu badań (metoda odwrotnych wariacji) wskazywała na istotny, korzystny efekt mawakamtenu: -41,00 (95% CI: -63,18; -18,82), który był istotny statystycznie (p = 0,0003). W obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (*random*), z uwagi na odnotowaną istotną heterogeniczność analizowanych badań (p = 0,0283). Wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 17. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej masy lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



5.4.9.3 Maksymalna grubość ściany lewej komory serca

Informacje odnośnie maksymalnej grubości ściany lewej komory serca przedstawiono w badaniu *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN* – w obu przypadkach, parametr oceniano w ramach analizy CMR. Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie wykonano obliczeń własnych różnic pomiędzy grupami – przedstawiono jedynie efekty obliczone przez autorów analizowanych publikacji. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiany maksymalnej grubości ściany lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	Różnica efektu [^] (95% CI)
Maksymalna grubość ściany lewej komory [mm]			
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar CMR, <i>Saberi 2021</i>)	bd	bd	-2,40 (-3,90;-0,90), p = 0,0079
<i>EXPLORER-CN</i> (pomiar CMR, <i>Tian 2023a</i>)	-3,04 (bd) N = 39	0,47 (bd) N = 19	-3,52 (-4,65;-2,38), p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-3,11 (-4,02;-2,21), p < 0,0001

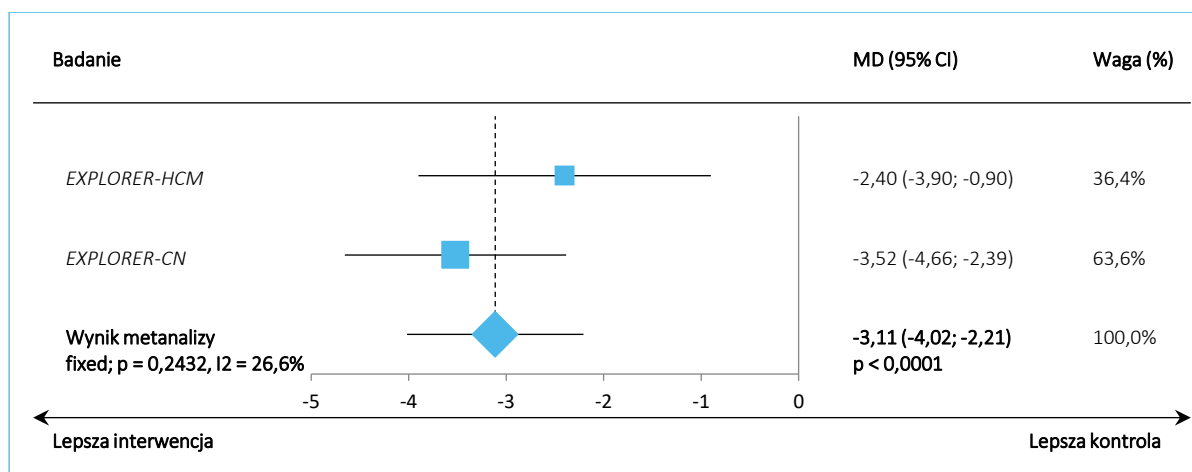
■ Model: fixed
 ■ Heterogeniczność: p = 0,2432

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotne zmniejszenie grubości ściany lewej komory serca po zastosowaniu mawakamtenu, w porównaniu z samą standardową terapią – zmniejszenie było większe o około 2,4 do 3,5 mm w grupie otrzymującej mawakamten. W wyniku metaanalizy (metoda odwrotnych wariancji) odnotowano istotne zmniejszenie maksymalnej grubości lewej komory serca w grupie

mawakamtenu stosowanego ze standardową terapią, w porównaniu do samej standardowej terapii: różnice wyniosły -3,11 (95% CI: -4,02; -2,21) mm i były istotnie statystycznie ($p < 0,0001$). W prowadzonych obliczeniach nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2432$), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych (*fixed*). Wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej maksymalnej grubości ściany lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



5.4.9.4 Wskaźnik objętości lewego przedsionka serca (LAVI)

Zmiany wskaźnika objętości lewego przedsionka (LAVI) – czyli objętości lewego przedsionka standaryzowanej względem powierzchni ciała – przedstawiono w każdym z ocenianych badań. W próbach *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN* raportowano maksymalną wartość tego wskaźnika, w oparciu o pomiar wykonany w ramach badania kardiologicznego rezonansu magnetycznego (CMR). W badaniu *EXPLORER-HCM* raportowano również ogólny wynik oceny tego parametru w ramach badania echokardiograficznego i analogiczny wynik przedstawiono także w badaniu *VALOR-HCM*. W tabeli poniżej podsumowano więc wyniki badań dla tych dwóch wariantów LAVI.

Tabela 19. Zmiany wskaźnika objętości lewego przedsionka (LAVI); MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Maksymalny LAVI [ml/m²]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar CMR, <i>Saberi</i> 2021)	bd	bd	-	-10,30 (-16,00; -4,60) $p = 0,0004$

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
<i>EXPLORER-CN</i> (pomiar CMR, <i>Tian</i> 2023a)	-3,04 (bd) N = 39	0,47 (bd) N = 19	-	-18,27 (-26,72;-9,83) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-	-12,79 (-17,52;-8,07) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,1252
LAVI [ml/m²]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde</i> 2021)	-7,50 (7,93**) N = 115	-0,09 (8,77**) N = 123	-7,41 (-9,53;-5,29) p < 0,0001	-7,50 (-9,40;-5,50) p < 0,0001
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Desai</i> 2022)	-5,20 (7,80) N = 56	-0,50 (8,10) N = 56	-4,70 (-7,65;-1,75) p = 0,0018	-4,40 (-7,10;-1,70)
Wynik metaanalizy	-	-	-6,48 (-8,21;-4,76) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,1434	-6,10 (-9,12;-3,07) p < 0,0001 ▪ Model: random ▪ Heterogeniczność: p = 0,0681

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

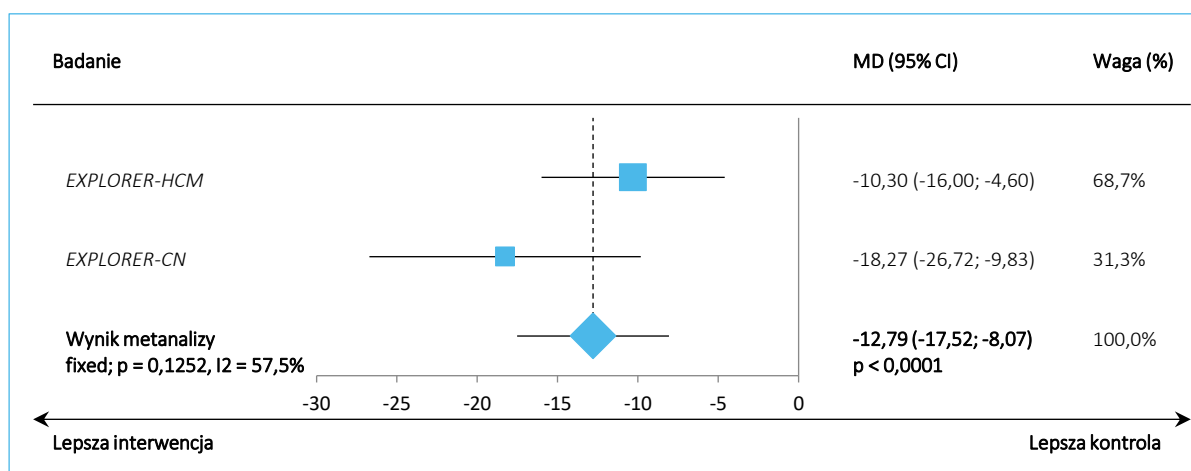
** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-9,0 -6,1) w grupie MAV+SoC i (-1,6; 1,5) w grupie PBO+SoC;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Parametr LAVI jest jednym z markerów czynności rozkurczowej serca i jego zmniejszenie wyraża poprawę objawów przerostowej niewydolności serca. W analizowanych badaniach obserwowano istotne zmniejszenie wartości tego parametru w grupie stosującej oprócz standardowego leczenia mawakamten, w porównaniu ze standardowym leczeniem, zarówno gdy rozpatrywano maksymalny pomiar tego parametru, jak i ogólną zmianę.

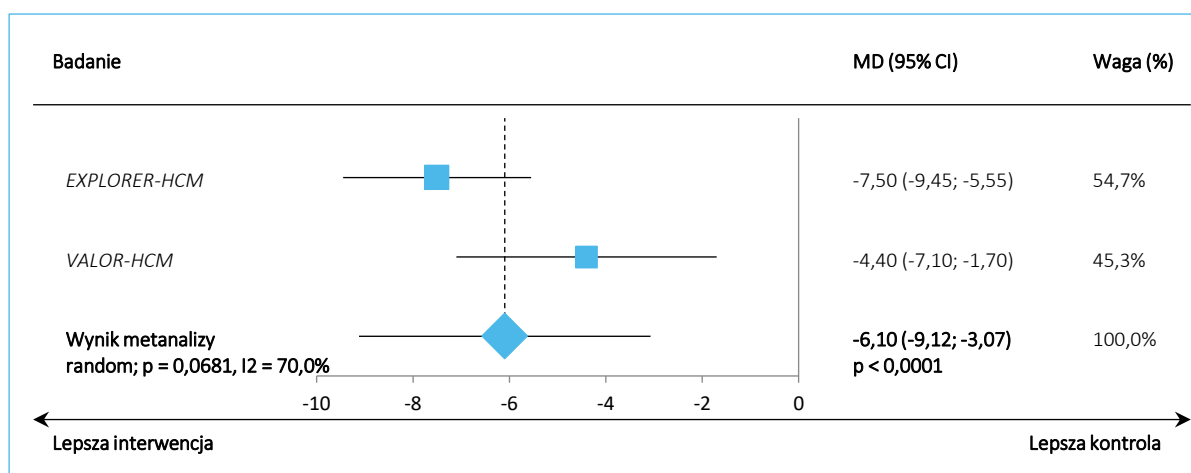
W przypadku oceny maksymalnego LAVI, w badaniach *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN* raportowano obliczoną różnicę w efekcie pomiędzy grupami i nie podano danych, które pozwoliłyby na własne obliczenia. W metaanalizie tych danych (metoda odwrotnych wariacji) obserwowano istotne zmniejszenie maksymalnego LAVI po zastosowaniu mawakamtenu i standardowego leczenia, w porównaniu do samego standardowego leczenia: -12,79 (95% CI: -17,52; -8,07) i różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Ponieważ w obliczeniach nie odnotowano znamiennej heterogeniczności ($p = 0,1252$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Wyniki tych obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 19. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej maksymalnego LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



Z kolei, dla ogólnego wskaźnika LAVI w badania *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM* raportowano zarówno różnice pomiędzy analizowanymi grupami, jak i zmiany w obrębie poszczególnych grup (wraz z błędem standardowym), co umożliwiło zarówno własne obliczenia, jak i podsumowanie obliczeń autorów badań. W obu badaniach obserwowano istotne zmniejszenie LAVI po zastosowaniu mawakamtenu, od -4,40 do -7,50 ml/m². Metaanaliza różnic pomiędzy ocenianymi grupami z obu badań (metoda odwrotnych wariacji) wskazywała na zmniejszenie wskaźnika LAVI po zastosowaniu mawakamtenu o ponad 6 ml/m²: -6,10 (95% CI: -9,12; -3,07). Z uwagi na odnotowaną istotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,0681$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (*random*). Obliczenia własne wykorzystujące raportowane zmiany w każdej z ocenianych grup potwierdziły wyniki tych obliczeń. Metaanalizę metodą odwrotnych wariacji podsumowano na wykresie poniżej, natomiast metaanalizę na podstawie surowych danych podsumowano w załączniku do niniejszego raportu.

Wykres 20. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.9.5 Szczytowa prędkość fali E (ruch rozkurczowy mięśnia lewej komory)

Informacje o wynikach pomiaru parametru E, oznaczającego szczytową prędkość fali ruchu rozkurczowego mięśnia lewej komory serca, odnaleziono w dwóch badaniach: *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM* – w obu przypadkach, pomiaru wspomnianego parametru dokonywano w ramach badania echokardiograficznego. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiany szczytowej prędkości fali E; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Szczytowa prędkość fali E [cm/s]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde 2021</i>)	-6,40 (21,23**) N = 111	-2,90 (18,03**) N = 122	-3,50 (-8,58; 1,58) p = 0,1772	-4,2 (-8,5; 0,1) p = 0,06
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Cremer 2022a</i>)	-1,80 (17,60) N = 56	-0,60 (15,80) N = 56	-1,20 (-7,39; 4,99) p = 0,7042	p = 0,73
Wynik metaanalizy	-	-	-2,57 (-6,50; 1,36) p = 0,1991 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,5737	-

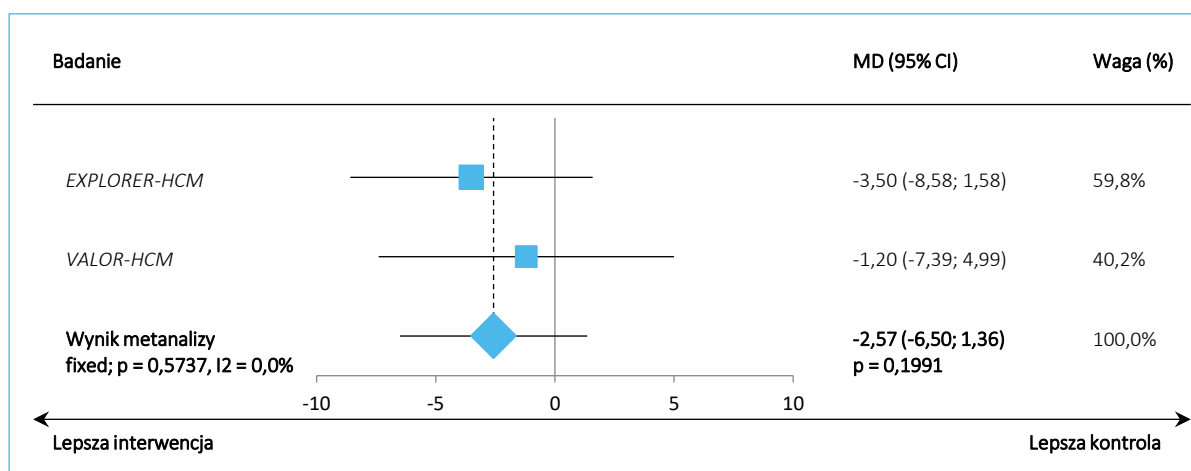
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-10,4; -2,5) w grupie MAV+SoC i (-6,1; 0,3) w grupie PBO+SoC;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

W obu analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zmianie opisywanego parametru (szczytowej prędkości fali E). Podobnie, wynik przeprowadzonej analizy wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy grupami: -2,57 (95% CI: -6,50; 1,36), p = 0,1991. W obliczeniach (metaanaliza na podstawie średnich wartości w analizowanych grupach każdego z badań) posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną (p = 0,5737) heterogeniczność analizowanych danych. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Różnica w zmianie szczytowej prędkości fali E; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.9.6 Wczesnorozkurczowa rędkość pierścienia mitralnego (E')

W analizowanych badaniach *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM* odnaleziono informacje odnośnie zmian prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (parametr opisywany jako E'). Prędkość tą można mierzyć zarówno od strony ściany bocznej komory serca (*lateral*), jak od strony przegrody międzykomorowej (*septal*), w związku z czym autorzy przedstawili dwa warianty oceny tego parametru. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiany wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E'), MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
E' mierzona od strony bocznej (<i>lateral</i>) [cm/s]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde</i> 2021)	1,60 (1,85**) N = 107	0,20 (1,92**) N = 116	1,40 (0,91; 1,89) p < 0,0001	1,3 (0,9; 1,8) p < 0,0001
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Cremer</i> 2022a)	1,30 (1,90) N = 56	-0,30 (1,20) N = 56	1,60 (1,01; 2,19) p < 0,0001	p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	1,48 (1,10; 1,86) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,6102	-
E' mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>) [cm/s]				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde</i> 2021)	0,70 (1,63^^) N = 113	-0,02 (1,11^^) N = 119	0,72 (0,36; 1,08) p < 0,0001	0,7 (0,4; 1,0) p < 0,0001

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
VALOR-HCM (pomiar echo, Cremer 2022a)	0,70 (1,40) N = 56	-0,20 (1,20) N = 56	0,90 (0,42; 1,38) p = 0,0003	p = 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	0,78 (0,50; 1,07) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,5583	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania;

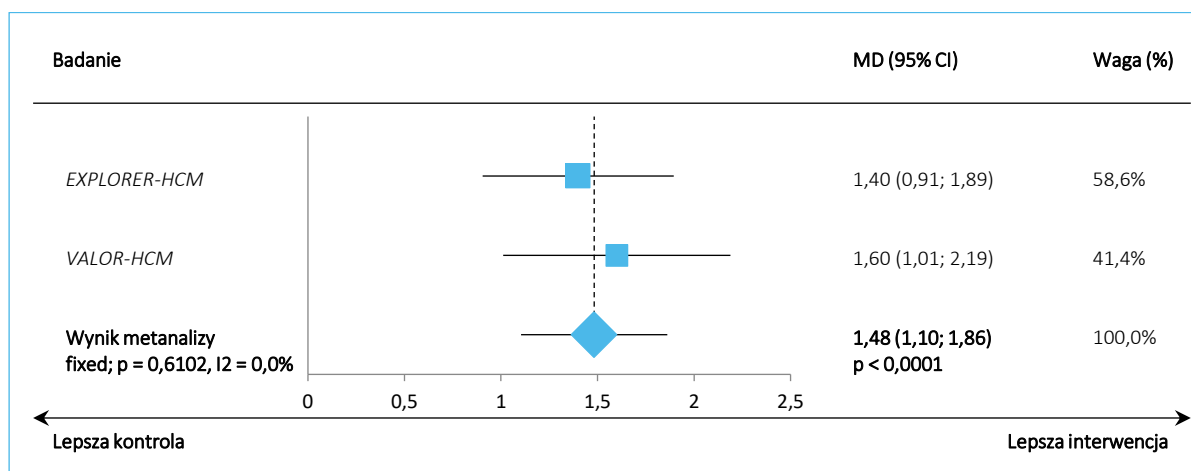
** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji Hegde 2021: (1,2; 1,9) w grupie MAV+SoC i (-0,2; 0,5) w grupie PBO+SoC;

^^ błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji Hegde 2021: (0,4; 1,0) w grupie MAV+SoC i (-0,2; 0,2) w grupie PBO+SoC.

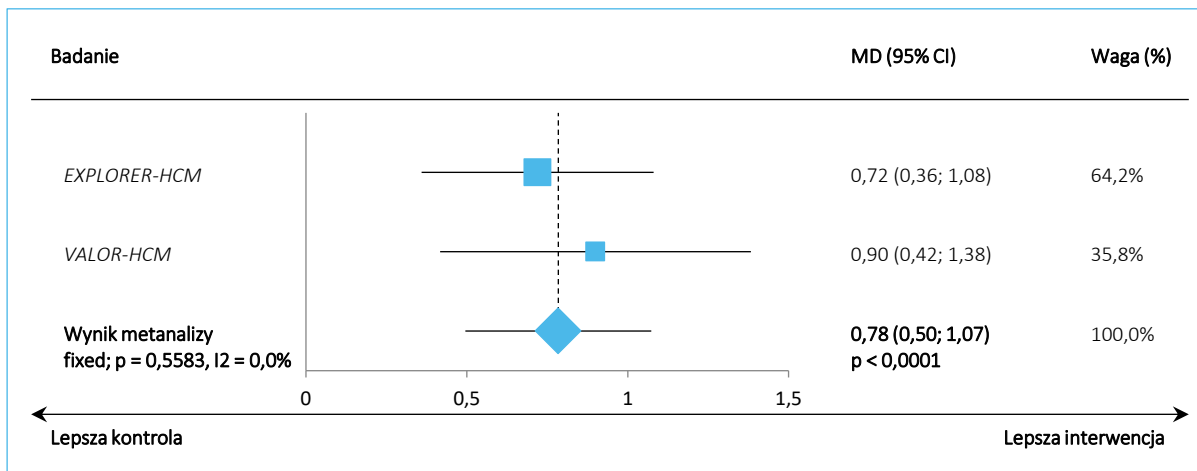
W obu rozpatrywanych badaniach obserwowano istotne zwiększenie parametru E' po zastosowaniu mawakamtenu (dodanego do standardowego leczenia) w porównaniu z samym standardowym leczeniem, zarówno gdy parametr mierzono od strony bocznej ściany, jak i gdy mierzono go od strony przegrody.

W przypadku obu pomiarów, metaanaliza danych z ocenianych badań wskazywała istotny efekt po stronie mawakamtenu: różnice pomiędzy ocenianymi grupami w zmianie prędkości E' mierzonej od strony bocznej wyniosły 1,48 (95% CI: 1,10; 1,86), p < 0,0001, natomiast w zmianie prędkości E' mierzonych od strony przegrody 0,78 (95% CI: 0,50; 1,07), p < 0,0001. W obu przypadkach nie odnotowano istotnej statystycznie heterogeniczności (odpowiednio p = 0,6102 oraz p = 0,5583), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 22. Różnica w zmianie prędkości E' mierzonej od strony bocznej (*lateral*); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań EXPLORER-HCM oraz VALOR-HCM.



Wykres 23. Różnica w zmianie prędkości E' mierzonej od strony przegrody (*septal*); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.9.7 Stosunek prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E')

W badaniach *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM* przedstawiono również analizę parametru, będącego stosunkiem wielkości opisanych powyżej (prędkości E oraz E') – stosunkiem prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego (E/E'). Z uwagi na fakt, że parametr E' mógł być mierzony na dwa sposoby (pomiar od strony ściany bocznej [*lateral*] lub pomiar od strony przegrody [*septal*]). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiany stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Stosunek E/E', pomiar od strony bocznej (<i>lateral</i>)				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde 2021</i>)	-3,80 (4,94**) N = 104	0,04 (5,13**) N = 112	-3,84 (-5,18;-2,50) p < 0,0001	-3,8 (-4,9;-2,6) p < 0,0001
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Cremer 2022a, Desai 2022</i>)	-3,50 (5,60) N = 56	0,70 (3,80) N = 56	-4,20 (-5,97;-2,43) p < 0,0001	-3,3 (-4,9;-1,8) p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-3,97 (-5,04;-2,90) p < 0,0001	-3,62 (-4,55;-2,70) p < 0,0001
			▪ Model: fixed	▪ Model: fixed
			▪ Heterogeniczność: p = 0,7511	▪ Heterogeniczność: p = 0,6116

Badanie	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Stosunek E/E', pomiar od strony przegrody (septal)				
<i>EXPLORER-HCM</i> (pomiar echo, <i>Hegde 2021</i>)	-3,50 (6,18 ^{^^}) N = 111	-0,30 (4,69 ^{^^}) N = 117	-3,20 (-4,63;-1,77) p < 0,0001	-3,4 (-4,7;-2,1) p < 0,0001
<i>VALOR-HCM</i> (pomiar echo, <i>Cremer 2022a</i>)	-3,30 (6,00) N = 56	0,70 (4,60) N = 56	-4,00 (-5,98;-2,02) p < 0,0001	p < 0,001
Wynik metaanalizy	-	-	-3,47 (-4,63;-2,31) p < 0,0001 ▪ Model: fixed ▪ Heterogeniczność: p = 0,5209	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania;

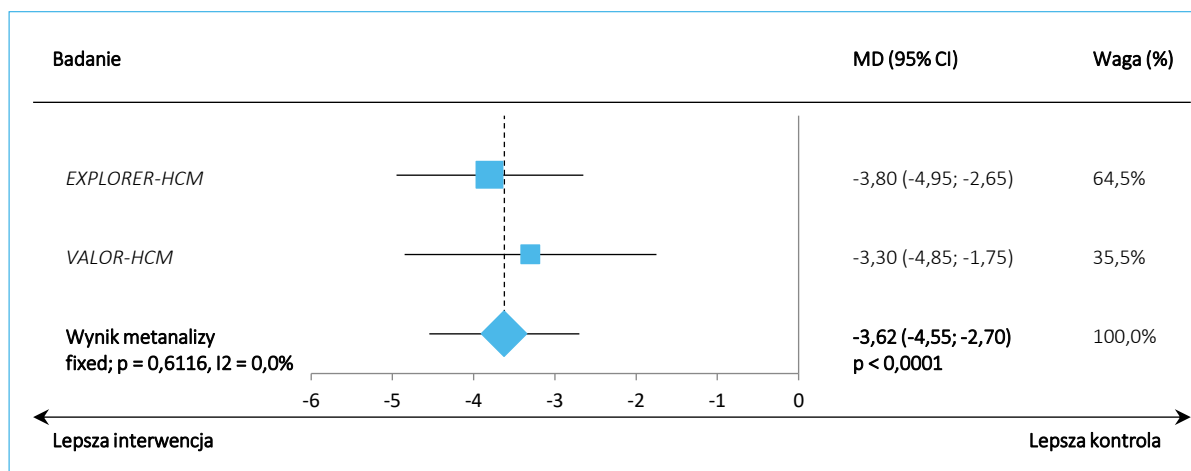
** błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-4,7; -2,8) w grupie MAV+SoC i (-0,9; 1,0) w grupie PBO+SoC;

^{^^} błąd standardowy przeliczono z 95% CI podanych w publikacji *Hegde 2021*: (-4,7; -2,4) w grupie MAV+SoC i (-1,1; 0,6) w grupie PBO+SoC.

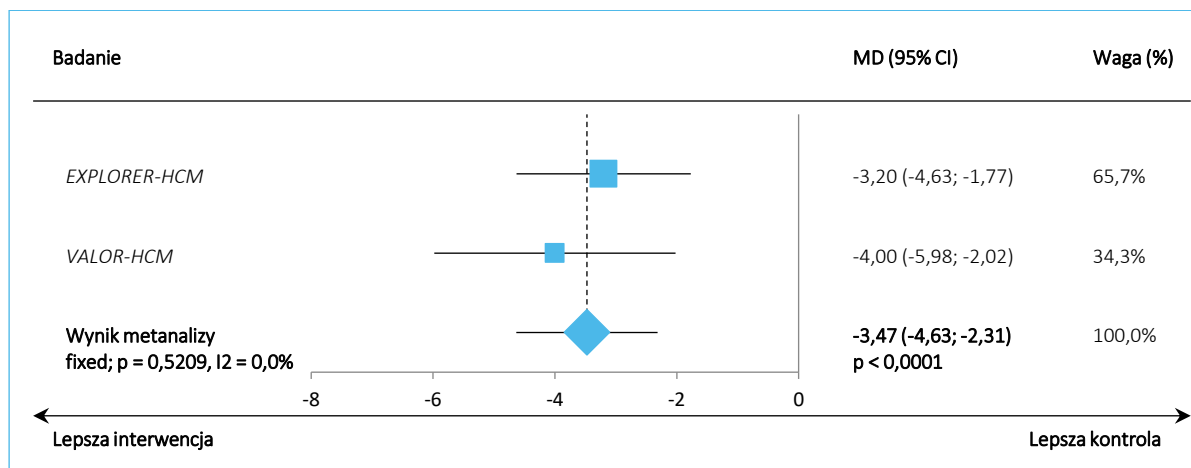
W obu badaniach obserwowano istotne zmniejszenie (poprawę) opisywanego parametru u chorych poddanych terapii standardowej z dodanym mawakamtenem, w porównaniu do chorych otrzymujących tylko standardową terapię, niezależnie od kierunku pomiaru E'.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę dla różnicy stosunku E/E' pomiędzy analizowanymi grupami – w jej wyniku, w obu rozpatrywanych przypadkach, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stosunku E/E' po zastosowaniu mawakamtenu (wraz ze standardową terapią), w porównaniu do samej standardowej terapii. Dla oceny stosunku E/E' w pomiarze od strony ściany bocznej komory serca różnice pomiędzy grupami wyniosły -3,62 (95% CI: -4,55; -2,70), p < 0,0001 (metaanaliza odwrotnych wariacji – wyniki obliczeń na podstawie surowych danych przedstawiono w załączniku), natomiast w pomiarze od strony przegrody: -3,47 (95% CI: -4,63; -2,31); p < 0,0001. W obu przypadkach, w obliczeniach metaanalizy posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*), ponieważ nie odnotowano istotnej statystycznie heterogeniczności (odpowiednio p = 0,6116 oraz p = 0,5209). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 24. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony bocznej (*lateral*); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



Wykres 25. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony przegrody (*septal*); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



5.4.9.8 Pozostałe parametry oceniane w pojedynczych badaniach

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny zmiany parametrów określających czynność serca, które analizowano w ramach badań CMR lub echokardiograficznych, a które były raportowane w pojedynczych badaniach (nie było możliwości wykonania metaanaliz dla tych danych).

Tabela 19. Ocena zmiany parametrów określających czynność serca, analizowanych w ramach CMR lub echokardiografii; MAV+SoC vs PBO+SoC; badania *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM*.

Badanie	Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)* p =	Różnica efektu [^] (95% CI) p =
<i>EXPLORER-HCM</i> (Hegde 2021)	Rozmiar lewej komory w końcowej fazie rozkurczowej [mm], pomiar echo	-1,0 (95% CI: -1,5; -0,4) N = 108	-0,3 (95% CI: -0,9; 0,3) N = 115	-0,70 (-1,33; -0,07) p = 0,0285	-0,7 (-1,5; 0,0) p = 0,05
<i>EXPLORER-HCM</i> (Hegde 2021)	Rozmiar lewej komory w końcowej fazie skurczowej [mm], pomiar echo	1,0 (95% CI: 0,2; 1,8) N = 82	-0,3 (95% CI: -0,9; 0,3) N = 87	1,30 (0,30; 2,30) p = 0,0108	1,0 (0,2; 1,9) p = 0,02
<i>EXPLORER-HCM</i> (Hegde 2021)	Grubość przegrody międzykomorowej [mm], pomiar echo	0,1 (95% CI: -0,2; 0,4) N = 114	1,4 (95% CI: 1,0; 1,7) N = 120	-1,30 (-1,76; -0,84) p < 0,0001	-1,2 (-1,6; -0,9) p < 0,0001
<i>EXPLORER-HCM</i> (Hegde 2021)	Grubość dolno-bocznej ściany (ang. <i>inferolateral wall thickness</i>) [mm], pomiar echo	-0,6 (95% CI: -0,9; -0,3) N = 110	0,3 (95% CI: 0,0; 0,6) N = 111	-0,90 (-1,32; -0,48) p < 0,0001	-0,8 (-1,2; -0,4) p < 0,0001
<i>EXPLORER-HCM</i> (Hegde 2021)	Szczytowa prędkość fali A (ruch rozkurczowy mięśnia lewej komory w trakcie skurczu przedsionków) [cm/s], pomiar echo	-1,2 (95% CI: -4,0; 1,6) N = 109	0,8 (95% CI: -2,3; 4,0) N = 115	-2,00 (-6,21; 2,21) p = 0,3523	-1,9 (-5,7; 1,8) p = 0,31
<i>EXPLORER-HCM</i> (Saber 2021)	Późne wzmocnienie kontrastowe (LGE 6SD) [g], pomiar CMR	bd. N = 17	bd. N = 17	-	0,9 (-0,3; 2,0) p = 0,8854
<i>EXPLORER-HCM</i> (Saber 2021)	Wskaźnik absolutnej wewnątrzkomórkowej masy mięśnia sercowego [g/m ²]	-14,1 (9,5) N = 17	-1,0 (6,5) N = 18	-13,10 (-18,52; -7,68) p < 0,0001	-13,1 (-18,7; -7,5) p = 0,0002
<i>EXPLORER-HCM</i> (Saber 2021)	Fracja kurczliwa mięśnia sercowego (MCF, ang. <i>myocardial contractile fraction</i>) [p.p.]	bd. N = 17	bd. N = 18	-	2,4 (-4,5; 9,3) p = 0,7043
<i>EXPLORER-HCM</i> (Saber 2021)	Fracja objętości pozakomórkowej (ang. <i>extracellular volume fraction</i>)	0,02 (0,07) N = 17	0,00 (0,03) N = 18	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2768	-
<i>EXPLORER-CN</i> (Tian 2023a)	Minimalny wskaźnik objętości lewego przedsionka (LAVI) [ml/m ²]	-10,38 (bd) N = 39	-0,06 (bd.) N = 19	-	-10,31 (-15,93; -4,70) p < 0,001

Badanie	Parametr	MAV+SoC	PBO+SoC	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
		średnia zmiana (SD), N	średnia zmiana (SD), N		
VALOR-HCM (Desai 2022)	Wskaźnik objętości wyrzutowej serca, pomiar echo	-1,40 (6,60) N = 56	0,14 (5,70) N = 56	-1,54 (-3,82; 0,74) p = 0,1863	-1,9 (-4,3; 0,5)
VALOR-HCM (Desai 2022)	Wskaźnik objętości lewej komory serca na końcu fazy skurczowej	1,40 (3,70) N = 56	0,10 (3,30) N = 56	1,30 (0,00; 2,60) p = 0,0497	1,10 (-0,30; 2,6)
VALOR-HCM (Desai 2022)	Wskaźnik objętości lewej komory serca na końcu fazy rozkurczowej	0,01 (8,30) N = 56	0,19 (8,30) N = 56	-0,18 (-3,25; 2,89) p = 0,9086	-0,7 (-4,0; 2,6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Ogółem, obserwowane różnice względem grupy kontrolnej w ocenianych parametrach wskazywały na poprawę czynności skurczowej lewej komory serca po dodaniu mawakamtenu do standardowego leczenia, w porównaniu z samym standardowym leczeniem i większości przypadków obserwowany efekt był znamieny statystycznie.

W dodatkowym doniesieniu konferencyjnym do badania VALOR-HCM (Cremer 2022b), przedstawiono informacje odnośnie wpływu mawakamtenu na ruch do przodu przedniego płątka zastawki mitralnej (SAM) i związaną z nim niedomykalność zastawki mitralnej (MR, ang. *mitral regurgitation*). Oba parametry oceniano na podstawie wyniku badania echokardiograficznego; SAM zdefiniowano w ramach kilku kategorii: brak, łagodne (ruch płątka ≥ 1 cm od strony przegrody), umiarkowane (ruch < 1 cm), oraz ciężkie (płatek przylega do przegrody). Ocenę stopnia nasilenia MR prowadzono zgodnie z wytycznymi ASE (ang. *American Society of Echocardiography*). Spośród 112 pacjentów uwzględnionych w ocenie, 23,2% (n=27) miało co najmniej umiarkowane (2+) MR. Większość (92,9%, n=104) miała co najmniej umiarkowany SAM (pomiar w spoczynku), spośród których 55,4% (n=62) miało SAM kwalifikowany jako ciężki. Po 16 tygodniach leczenia, 53,7% pacjentów leczonych mawakamtenem miało poprawę o co najmniej jedną kategorię spoczynkowego SAM, w porównaniu do 21,6% pacjentów leczonych placebo (p=0,001), a 35,2% miało poprawę o co najmniej dwie kategorie, w porównaniu do 11,8% pacjentów przyjmujących placebo (p=0,007). W 16. tygodniu, 48,1% pacjentów leczonych mawakamtenem miało poprawę MR o co najmniej jedną kategorię, a 23,1% miało poprawę o co najmniej dwie kategorie, w porównaniu do 12,2% i 6,1% pacjentów leczonych placebo (p < 0,001 i 0,025, odpowiednio).

5.4.10 Szczegółowe wyniki wybranych podgrup badania EXPLORER-HCM

5.4.10.1 Wyjściowe stosowanie beta-blokerów

W dodatkowej publikacji do badania *EXPLORER-HCM* (Wheeler 2023a) przedstawiono informacje odnośnie wyników ocenianych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania beta-blokerów. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów w podgrupach chorych wyróżnionych względem stosowania wyjściowo beta-blokerów; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (Wheeler 2023).

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Stosowanie beta blokerów: tak				
Poprawa NYHA ≥ 1 klasę	61/94 (64,9%)	33/95 (34,7%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,87 (1,37; 2,56), p < 0,0001 ▪ RD = 0,30 (0,17; 0,44) NNT = 4 (3; 7), p < 0,0001 	30,20 (16,60; 43,80)
KCCQ-CSS	14,20 (14,30) N = 73	3,30 (13,70) N = 62	10,90 (6,17; 15,63) p < 0,0001	11,00 (6,20; 15,70)
HCMSQ-SoB	-2,90 (2,80) N = 67	-0,70 (2,20) N = 64	-2,20 (-3,06;-1,34) p < 0,0001	-2,30 (-3,10;-1,40)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	1,13 (3,10) N = 91	0,09 (3,20) N = 94	1,04 (0,13; 1,95) p = 0,0247	1,04 (0,12; 1,95)
VE/VCO ₂ (tempo zmian, ang. <i>slope</i>)	-2,40 (4,50) N = 91	0,60 (4,10) N = 94	-3,00 (-4,24;-1,76) p < 0,0001	-2,90 (-4,10;-1,70)
Szczytowe METs	0,32 (0,89) N = 91	0,02 (0,91) N = 94	0,30 (0,04; 0,56) p = 0,0234	0,30 (0,04; 0,56)
Szczytowe tętno [uderzenia/min]	13,00 (17,00) N = 91	3,00 (16,00) N = 94	10,00 (5,24; 14,76) p < 0,0001	10,00 (5,40; 14,80)
Odsetek należnego tętna	8,50 (10,50) N = 91	2,30 (9,60) N = 94	6,20 (3,30; 9,10) p < 0,0001	6,20 (3,30; 9,10)
Czas trwania wysiłku (szczytowo) [min]	0,53 (2,21) N = 91	0,19 (2,08) N = 94	0,34 (-0,28; 0,96) p = 0,2816	0,34 (-0,28; 0,96)
LVEF [p.p.]	-3,60 (7,70) N = 88	0,50 (7,10) N = 89	-4,10 (-6,28;-1,92) p = 0,0002	-4,00 (-6,20;-1,80)
Gradient LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]	-37,50 (30,10) N = 89	-5,10 (27,50) N = 92	-32,40 (-40,81;-23,99) p < 0,0001	-32,50 (-40,90;-24,00)
Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalvy [mmHg]	-50,00 (36,80) N = 89	-10,40 (30,30) N = 93	-39,60 (-49,42;-29,78) p < 0,0001	-39,60 (-49,40;-29,70)
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-47,10 (37,90) N = 89	-9,10 (30,60) N = 92	-38,00 (-48,05;-27,95) p < 0,0001	-37,90 (-48,00;-27,90)

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Zmiana stężenia NT-pro-BNP [ng/l]	-1267,00 (1961,00) N = 89	64,00 (577,00) N = 90	-1331,00 (-1755,49;-906,51) p < 0,0001	-
Zmiana stężenia sercowej troponiny [ng/l]	-10,00 (21,00) N = 89	-17,00 (137,00) N = 84	7,00 (-22,62; 36,62) p = 0,6432	-
Średnia geometryczna zmiany stężenia NT-pro-BNP	0,2 (CV%: 283,6) N = 89	1,0 (CV%: 50,4) N = 90	0,20 (0,14; 0,28)^{^^} p < 0,0001	0,20 (0,20; 0,20)^{^^}
Średnia geometryczna zmiany stężenia sercowej troponiny	0,6 (CV%: 46,9) N = 89	1,0 (CV%: 161,3) N = 84	0,60 (0,46; 0,78)^{^^} p = 0,0001	0,60 (0,50; 0,80) ^{^^}
Stosowanie beta blokerów: nie				
Poprawa NYHA ≥1 klasę	19/29 (65,5%)	7/33 (21,2%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 3,09 (1,52; 6,27), p = 0,0018 ▪ RD = 0,44 (0,22; 0,67) NNT = 3 (2; 5), p < 0,0001 	44,30 (22,10; 66,50)
KCCQ-SCC	11,00 (15,00) N = 19	6,30 (13,80) N = 26	4,70 (-3,88; 13,28) p = 0,2830	4,70 (-4,00; 13,40)
HCMSQ-SoB	-2,50 (2,00) N = 18	-1,40 (2,90) N = 22	-1,10 (-2,62; 0,42) p = 0,1571	-1,10 (-2,70; 0,60)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	2,23 (3,00) N = 29	-0,46 (2,40) N = 31	2,69 (1,31; 4,07) p = 0,0001	2,69 (1,29; 4,09)
VE/VCO ₂ (tempo zmian, ang. <i>slope</i>)	-2,70 (4,90) N = 29	-0,10 (4,40) N = 31	-2,60 (-4,96;-0,24) p = 0,0310	-2,60 (-5,00;-0,20)
Szczytowe METs	0,64 (0,87) N = 29	-0,13 (0,67) N = 31	0,77 (0,38; 1,16) p = 0,0001	0,77 (0,38; 1,17)
Szczytowe tętno [uderzenia/min]	7,00 (15,00) N = 29	1,00 (12,00) N = 31	6,00 (-0,90; 12,90) p = 0,0885	6,00 (-1,40; 12,60)
Odsetek należnego tętna	6,70 (14,60) N = 29	1,00 (7,40) N = 31	5,70 (-0,22; 11,62) p = 0,0591	5,80 (-0,20; 11,70)
Czas trwania wysiłku (szczytowo) [min]	1,84 (2,88) N = 29	-0,04 (1,57) N = 31	1,88 (0,70; 3,06) p = 0,0019	1,90 (0,70; 3,10)
LVEF [p.p.]	-5,00 (7,60) N = 26	-1,30 (5,80) N = 30	-3,70 (-7,28;-0,12) p = 0,0430	-3,70 (-7,30; 0,00)
Gradient LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]	-42,20 (27,90) N = 28	-6,80 (29,70) N = 31	-35,40 (-50,10;-20,70) p < 0,0001	-35,40 (-50,40;-20,30)
Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalwy [mmHg]	-46,30 (25,60) N = 28	-17,30 (32,80) N = 31	-29,00 (-43,94;-14,06) p = 0,0001	-29,00 (-44,40;-13,50)
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-47,90 (47,90) N = 28	-14,40 (26,40) N = 30	-33,50 (-53,60;-13,40) p = 0,0011	-33,50 (-53,60;-13,30)

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Zmiana stężenia NT-pro-BNP [ng/l]	-846,00 (1383,00) N = 27	-22,00 (445,00) N = 31	-824,00 (-1368,67;-279,33) p = 0,0030	-
Zmiana stężenia sercowej troponiny [ng/l]	-23,00 (43,00) N = 25	1,00 (21,00) N = 27	-24,00 (-42,62;-5,38) p = 0,0115	-
Średnia geometryczna zmiany stężenia NT-pro-BNP	0,2 (CV%: 115,2) N = 27	1,0 (CV%: 69,8) N = 31	0,20 (0,13; 0,30)[^] p < 0,0001	0,20 (0,10; 0,30)[^]
Średnia geometryczna zmiany stężenia sercowej troponiny	0,5 (CV%: 57,5) N = 25	1,1 (CV%: 60,8) N = 27	0,45 (0,34; 0,61)[^] p < 0,0001	0,40 (0,30; 0,60)[^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania;

^{^^} stosunek średnich geometrycznych w grupach MAV+SoC i SoC; w przypadku własnych obliczeń tego parametru, stosunek średnich geometrycznych obliczono na skali logarytmicznej, przyjmując że błąd standardowy dla logarytmu średniej geometrycznej w danej grupie wynosił pierwiastek z logarytmu naturalnego współczynnika zmienności podniesionego do kwadratu i powiększonego o 1 [$\ln(\text{średnia}) = \text{pierwiastek}(\ln((\text{CV\%/100})^2+1))$]

CV% - współczynnik zmienności w % (ang. *coefficient of variation* %)

Ogółem, 189 (75,3%) pacjentów biorących udział w badaniu *EXPLORER-HCM* stosowało wyjściowo leki z grupy beta-blokerów. Obserwowano mniejszą poprawę po zastosowaniu mawakamtenu w szczytowym pochłanianiu tlenu (pVO₂) u chorych stosujących wyjściowo beta-blokery (różnica względem SoC 1,04 [95% CI: 0,12; 1,95] ml/kg/min) w porównaniu z chorymi nie stosującymi takiego leczenia (2,69 [95% CI: 1,29; 4,09] ml/kg/min), jednak zmiany w parametrach niezależnych od tętna (tempo zmian VE/VCO₂) nie były zależne od wyjściowego stosowania beta-blokerów. Podobnie, poprawa w gradiencie LVOT mierzonym po wysiłku nie zależała od wyjściowego stosowania beta-blokerów: -37,9 (95% CI: -48,0; -27,9) mmHg u pacjentów stosujących beta-blokery oraz -33,5 (95% CI: -53,6; -13,3) mmHg u pacjentów nie stosujących beta-blokerów (MAV+SoC vs SoC). Również poprawa obserwowana po zastosowaniu mawakamtenu w parametrach takich jak odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasyfikacji NYHA o przynajmniej 1, wynik kwestionariusza KCCQ oraz zmiany stężenia NT-proBN była niezależna od wyjściowego stosowania beta-blokerów.

W publikacji przedstawiono również dane z analizy interim (odcięcie danych 30 października 2020 roku) dla pacjentów z badania *EXPLORER-HCM* uczestniczących w fazie wydłużonej (*MAVA-LTE*). Przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej wybranych parametrów, do 12 tygodnia leczenia w ramach fazy wydłużonej.

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów w kohorcie chorych z badania *EXPLORER-HCM* uczestniczących w fazie wydłużonej *MAVA-LTE* w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na stosowanie beta-blokerów (*Wheeler 2023*).

Parametr	Stosowanie beta blokerów: tak			Stosowanie beta blokerów: nie		
	n	Średnia (SD) wartość w 12 tygodniu	Średnia zmiana (SD) od wartości wyjściowej	n	Średnia (SD) wartość w 12 tygodniu	Średnia zmiana (SD) od wartości wyjściowej
Poprawa NYHA ≥ 1 klasę, n (%)	119	74* (62%)	-	40	20* (51%)	-
Gradient LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]	121	18,4 (15,2)	-29,1 (30,3)	41	17,9 (14,6)	-32,6 (39,4)
Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalvy [mmHg]	121	34,6 (23,5)	-35,5 (34,4)	41	29,9 (17,3)	-37,9 (36,0)
LVEF [p.p.]	121	70,6 (7,4)	-4,5 (7,5)	38	68,7 (7,7)	-3,1 (7,6)
Zmiana stężenia NT-proBNP [ng/l]	122	532 (1052)	-1038 (1824)	40	228 (166)	-559 (706)
Średnia geometryczna zmiany stężenia NT-proBNP	122	0,3 (112,3)	-	40	0,3 (91,6)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, korzystny efekt mawakamtenu był obserwowany w dalszym leczeniu pacjentów, niezależnie od stosowania wyjściowo beta-blokerów.

5.4.10.2 Wyjściowe nadciśnienie tętnicze

W dodatkowej publikacji do badania *EXPLORER-HCM* (*Wang 2023*) przedstawiono wyniki analizy post-hoc, w której oceniono wpływ obecności nadciśnienia tętniczego krwi na punkty końcowe oceniane w badaniu. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy – chorych ze skurczowym ciśnieniem krwi ≥ 130 mmHg (obecne nadciśnienie tętnicze) oraz < 130 mmHg (brak nadciśnienia tętniczego). Wyniki dla dichotomicznych punktów końcowych (prezentowanych jako liczba pacjentów uzyskujących dany efekt – autorzy publikacji prezentowali różnice w odsetkach osób uzyskujących dany punkt końcowy pomiędzy analizowanymi grupami) podsumowano w tabeli poniżej, natomiast w kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w postaci ciągłych parametrów (średnie zmiany od wartości wyjściowej oraz różnice tych zmian)

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów (dychotomiczne punkty końcowe) w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności nadciśnienia tętniczego; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie EXPLORER-HCM (Wang 2023).

Punkt końcowy	MAV+SoC n/N (%*)	PBO+SoC n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Obecne wyjściowo nadciśnienie tętnicze: tak					
Poprawa pVO ₂ o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA	18/60 (30,0%)	8/59 (13,6%)	2,21 (1,04; 4,69) p = 0,0383	0,16 (0,02; 0,31) NNT = 7 (4; 53) p = 0,0264	16,40 (1,90; 31,00)
Poprawa pVO ₂ o ≥3,0 ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA	10/60 (16,7%)	6/59 (10,2%)	1,64 (0,64; 4,22) p = 0,3061	0,06 (-0,06; 0,19) p = 0,2959	6,50 (-5,70; 18,70)
Poprawa klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1	38/60 (63,3%)	16/59 (27,1%)	2,34 (1,47; 3,70) p = 0,0003	0,36 (0,20; 0,53) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001	34,80 (18,60; 51,00)
Uzyskanie klasy czynnościowej I wg NYHA oraz wszystkich kategorii pomiaru gradientu w LVOT <30 mmHg	28/55 (50,9%)	4/58 (6,9%)	7,38 (2,77; 19,68) p < 0,0001	0,44 (0,29; 0,59) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	44,00 (29,30; 58,70)
Obecne wyjściowo nadciśnienie tętnicze: nie					
Poprawa pVO ₂ o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA	23/63 (36,5%)	10/69 (14,5%)	2,52 (1,30; 4,87) p = 0,0060	0,22 (0,08; 0,37) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0029	22,00 (7,50; 36,50)
Poprawa pVO ₂ o ≥3,0 ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA	19/63 (30,2%)	8/69 (11,6%)	2,60 (1,23; 5,52) p = 0,0127	0,19 (0,05; 0,32) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0076	18,60 (4,90; 32,20)
Poprawa klasy czynnościowej NYHA o przynajmniej 1	42/63 (66,7%)	24/69 (34,8%)	1,92 (1,33; 2,77) p = 0,0005	0,32 (0,16; 0,48) NNT = 4 (3; 7) p = 0,0001	31,90 (16,10; 47,70)
Uzyskanie klasy czynnościowej I wg NYHA oraz wszystkich kategorii pomiaru gradientu w LVOT <30 mmHg	28/59 (47,5%)	7/63 (11,1%)	4,27 (2,02; 9,03) p = 0,0001	0,36 (0,21; 0,51) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	36,30 (21,40; 51,30)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów (ciągłe punkty końcowe) w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności nadciśnienia tętniczego; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie EXPLORER-HCM (Wang 2023).

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Obecne wyjściowo nadciśnienie tętnicze: tak				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-45,50 (44,50) N = 59	-11,50 (30,00) N = 58	-34,00 (-47,73; -20,27) p < 0,0001	-34,00 (-44,80; -23,20)
Zmiana pVO ₂	1,00 (2,10) N = 60	-0,30 (2,90) N = 58	1,30 (0,38; 2,22) p = 0,0054	1,30 (0,20; 2,40)

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Zmiana w % przewidywanej VO2	7,40 (8,60) N = 60	-1,10 (12,90) N = 58	8,50 (4,53; 12,47) p < 0,0001	8,70 (4,20; 13,20)
Zmiany KCCQ-CSS	13,00 (14,00) N = 48	3,60 (12,00) N = 41	9,40 (4,00; 14,80) p = 0,0006	8,80 (3,60; 14,10)
Zmiana stężenia NT-pro-BNP [ng/l]	-1061,50 (1625,40) N = 55	46,90 (594,80) N = 56	-1108,40 (-1565,34;-651,46) p < 0,0001	-819,20 (-1 107,00;-530,90)
Zmiany LAVI	-7,00 (7,60) N = 55	-0,60 (9,30) N = 58	-6,40 (-9,52;-3,28) p < 0,0001	-6,60 (-9,40;-3,70)
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony boczne, (lateral)	-4,00 (5,10) N = 50	0,10 (4,60) N = 53	-4,10 (-5,98;-2,22) p < 0,0001	-4,10 (-5,90;-2,20)
Obecne wyjściowo nadciśnienie tętnicze: nie				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-49,20 (35,80) N = 58	-9,40 (29,40) N = 64	-39,80 (-51,49;-28,11) p < 0,0001	-37,30 (-48,00;-26,70)
Zmiana pVO2	1,80 (3,90) N = 60	0,20 (3,10) N = 67	1,60 (0,37; 2,83) p = 0,0111	1,50 (0,40; 2,50)
Zmiana w % przewidywanej VO2	8,00 (16,50) N = 60	-0,10 (11,40) N = 67	8,10 (3,11; 13,09) p = 0,0015	8,00 (3,70; 12,40)
Zmiany KCCQ-CSS	14,20 (15,00) N = 44	4,70 (15,10) N = 47	9,50 (3,31; 15,69) p = 0,0026	10,30 (5,10; 15,50)
Zmiana stężenia NT-pro-BNP [ng/l]	-1265,60 (2032,00) N = 61	38,10 (504,50) N = 65	-1303,70 (-1828,17;-779,23) p < 0,0001	-961,40 (-1 233,00;-690,00)
Zmiany LAVI	-8,00 (8,00) N = 60	0,40 (8,10) N = 65	-8,40 (-11,22;-5,58) p < 0,0001	-8,20 (-10,90;-5,60)
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony boczne, (lateral)	-3,60 (4,50) N = 54	0,00 (5,10) N = 59	-3,60 (-5,37;-1,83) p < 0,0001	-3,60 (-5,40;-1,90)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Ogółem, nadciśnienie tętnicze krwi było obecne wyjściowo u 119/251 (47,4%) chorych uczestniczących w badaniu, w tym u 60 z grupy MAV+SoC oraz u 59 z grupy otrzymującej PBO+SoC. W większości przypadków odnotowano podobną (istotną) skuteczność mawakamtenu stosowanego wraz ze standardowym leczeniem, w porównaniu do standardowego leczenia, niezależnie od wyjściowej obecności nadciśnienia tętniczego. Jedynie w przypadku punktu końcowego definiowanego jako poprawa pVO₂ o ≥3,0 ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, wśród chorych z obecnym wyjściowo

nadciśnieniem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (różnica w odsetkach raportowana przez autorów 6,50 [95% CI: -5,70; 18,70]), podczas gdy w grupie bez obecnego nadciśnienia tętniczego efekt był znacznie wyższy liczbowo oraz istotny statystycznie: różnica w odsetkach raportowana przez autorów 18,60 (95% CI: 4,90; 32,20).

5.4.10.3 Wiek włączonych pacjentów

W doniesieniu konferencyjnym *Wang 2023a* przedstawiono dodatkowe wyniki do badania *EXPLORER-HCM* odnośnie wyników ocenianych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych względem wieku (≤ 60 lat i > 60 lat). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów w podgrupach chorych wyróżnionych względem wieku; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (*Wang 2023a*).

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Wiek ≤ 60 lat				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-46,3 (40,7) N = 62	-9,8 (30,8) N = 64	▪ -36,50 (-49,13;-23,87) p < 0,0001	-33,6 (-44,1;-23,2)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	1,7 (3,3) N = 63	0,4 (3,3) N = 66	▪ 1,30 (0,16; 2,44) p = 0,0253	1,1 (0,1; 2,2)
Poprawa NYHA ≥ 1 klasę	41/64 (64%)	25/67 (37%)	▪ RB = 1,72 (1,20; 2,46), p = 0,0033 RD = 0,27 (0,10; 0,43) NNT = 4 (3; 10), p = 0,0015	29 (12; 45)
KCCQ-CSS	14,7 (14,1) N = 49	3,8 (12,7) N = 48	▪ 10,90 (5,56; 16,24) p < 0,0001	11,0 (6,0; 16,1)
LVMI [g/m ²]	-6,5 (17,9) N = 59	8,8 (15,0) N = 58	▪ -15,30 (-21,28;-9,32) p < 0,0001	-14,1 (-19,6;-8,6)
LAVI [ml/m ²]	-7,7 (7,3) N = 59	0,9 (8,4) N = 65	▪ -8,60 (-11,36;-5,84) p < 0,0001	-8,3 (-11,0;-5,6)
Wiek > 60 lat				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-48,3 (40,2) N = 55	-11,1 (28,4) N = 58	▪ -37,20 (-50,10;-24,30) p < 0,0001	-37,9 (-49,0;-26,8)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	1,0 (2,9) N = 57	-0,5 (2,6) N = 59	▪ 1,50 (0,50; 2,50) p = 0,0034	1,5 (0,4; 2,6)
Poprawa NYHA ≥ 1 klasę	39/59 (66%)	15/61 (25%)	▪ RB = 2,69 (1,67; 4,33), p < 0,0001 RD = 0,42 (0,25; 0,58) NNT = 3 (2; 4), p < 0,0001	38 (22; 54)
KCCQ-CSS	12,2 (14,8) N = 43	4,6 (14,9) N = 40	▪ 7,60 (1,21; 13,99) p = 0,0198	7,4 (1,8; 13,0)

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
LVMI [g/m ²]	-8,4 (17,9) N = 49	8,9 (15,7) N = 52	▪ -17,30 (-23,88;-10,72) p < 0,0001	-17,8 (-23,7;-11,8)
LAVI [ml/m ²]	-7,3 (8,4) N = 56	-1,2 (8,9) N = 58	▪ -6,10 (-9,28;-2,92) p = 0,0002	-6,6 (-9,5;-3,8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

Zarówno u pacjentów starszych (w wieku przynajmniej 60 lat) jak i młodszych zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami MAV+SoC vs PBO+SoC, na korzyść. Poprawa we wszystkich analizowanych punktach końcowych była podobna u chorych bez względu na ich wiek.

5.4.10.4 Czas od rozpoznania

W doniesieniu konferencyjnym *Wang 2023a* przedstawiono dodatkowe wyniki do badania *EXPLORER-HCM* odnośnie wyników ocenianych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych względem czasu od postawienia diagnozy (≤ 5 lat i > 5 lat). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmiany wybranych parametrów w podgrupach chorych wyróżnionych względem czasu od postawienia diagnozy; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie *EXPLORER-HCM* (*Wang 2023a*).

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Czas od postawienia diagnozy ≤ 5 lat				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-42,2 (39,3) N = 63	-9,5 (30,7) N = 53	▪ -32,70 (-45,45;-19,95) p < 0,0001	-31,5 (-42,4;-20,6)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	1,1 (2,9) N = 65	0,4 (3,5) N = 54	▪ 0,70 (-0,47; 1,87) p = 0,2409	0,6 (-0,5; 1,7)
Poprawa NYHA ≥ 1 klasę	42/65 (65%)	17/55 (31%)	▪ RB = 2,09 (1,35; 3,23) p = 0,0009 RD = 0,34 (0,17; 0,51) NNT = 3 (2; 6), p < 0,0001	36 (20; 53)
KCCQ-CSS	13,1 (11,5) N = 47	6,0 (13,4) N = 35	▪ 7,10 (1,58; 12,62) p = 0,0118	9,1 (3,4; 14,8)
LVMI [g/m ²]	-6,8 (18,5) N = 57	5,2 (13,4) N = 48	▪ -12,00 (-18,12;-5,88) p = 0,0001	-10,3 (-16,0;-4,6)
LAVI [ml/m ²]	-6,9 (7,4) N = 61	0,6 (8,2) N = 53	▪ -7,50 (-10,38;-4,62) p < 0,0001	-7,3 (-10,1;-4,5)
Czas od postawienia diagnozy > 5 lat				
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	-53,1 (41,1) N = 54	-11,2 (28,9) N = 69	▪ -41,90 (-54,81;-28,99) p < 0,0001	-40,0 (-50,7;-29,4)

Parametr	MAV+SoC średnia zmiana (SD), N	PBO+SoC średnia zmiana (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica efektu [^] (95% CI)
Szczytowe VO ₂ [ml/kg/min]	1,7 (3,4) N = 55	-0,4 (2,6) N = 71	▪ 2,10 (1,02; 3,18) p = 0,0001	2,0 (0,9; 3,1)
Poprawa NYHA ≥1 klasę	38/58 (66%)	23/73 (32%)	▪ RB = 2,08 (1,41; 3,06) p = 0,0002 RD = 0,34 (0,18; 0,50) NNT = 3 (2; 6), p < 0,0001	30 (15; 46)
KCCQ-CSS	14,0 (17,1) N = 45	3,0 (13,9) N = 53	▪ 11,00 (4,76; 17,24) p = 0,0006	9,4 (4,3; 14,5)
LVMi [g/m ²]	-8,0 (17,3) N = 51	11,7 (16,1) N = 62	▪ -19,70 (-25,91;-13,49) p < 0,0001	-20,0 (-25,5;-14,5)
LAVI [ml/m ²]	-8,2 (8,2) N = 54	-0,6 (9,0) N = 70	▪ -7,60 (-10,64;-4,56) p < 0,0001	-7,6 (-10,3;-4,8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica pomiędzy grupami w ocenianym efekcie raportowana przez autorów badania.

U chorych z diagnozą oHCM w okresie 5 lat lub dłuższym leczonych mawakamtenem dodanym do SoC odnotowano istotną poprawę prawie wszystkich punktów końcowych względem placebo, a wielkość zmian była podobna jak u chorych z krótszym okresem od diagnozy choroby (< 5 lat).

5.4.11 Faza dodatkowa badania VALOR-HCM

W badaniu VALOR-HCM po okresie 16 tygodni leczenia mawakamtenem i placebo w ramach fazy podwójnie zaślepionej chorzy wyjściowo przydzieleni do grupy placebo mieli zmienianą interwencję (*crossover*) na mawakamten w dawce 5 mg za pomocą IXRS, a następnie zastosowano dopasowywanie dawki leku w taki sam sposób jak w grupie wyjściowo przydzielonej do mawakamtenu, z utrzymaniem zaślepienia. Natomiast pacjenci wyjściowo przydzieleni do mawakamtenu kontynuowali ten lek w dawce, którą otrzymywali w 16 tygodniu i kontynuowali wykonywanie ocen co 4 tygodnie. Jeśli wartość LVEF spadła <50% w którymkolwiek momencie w trakcie leczenia, mawakamten był czasowo wstrzymywany i wykonywano powtórzną ocenę po 4-6 tygodniach. Jeśli w tym czasie LVEF wzrosła $\geq 50\%$, dawka leku była zmniejszana o jeden poziom w stosunku do ostatniej stosowanej dawki, a jeśli wartość LVEF spadła $\leq 30\%$, leczenie mawakamtenem było wycofywane na stałe (*discontinued permanently*). Względem wszystkich pacjentów i całego personelu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji, dawki mawakamtenu i wyników echokardiograficznych do 32 tygodnia. Po 32 tygodniu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji i dawki mawakamtenu, ale dostosowanie dawki opierało się na lokalnych pomiarach LVEF i gradientach LVOT. Poniżej zaprezentowano wyniki długookresowego leczenia mawakamtenem – łącznie 56 tygodni ekspozycji w grupie wyjściowo przydzielonej do mawakamtenu (MAV+SoC) oraz 40 tygodni (tygodnie 16-56) w grupie wyjściowo przydzielonej do placebo (PBO→MAV). Pacjenci, którzy zakończyli przedwcześnie badanie lub których status odpowiedzi nie mógł być oceniony w 56 tygodniu byli klasyfikowani jako kwalifikujący się do procedury SRT (niepowodzenie leczenia mawakamtenem).

Spośród 112 pacjentów obserwowanych w fazie kontrolowanej placebo (tygodnie 0-16), 108 kwalifikowało się do oceny w 32 i 56 tygodniu – wszyscy chorzy z wyjściowej grupy MAV-SoC (N = 56) i N = 52 chorych wyjściowo z grupy PBO+SoC. Spośród 4 wykluczonych pacjentów, 2 miało wykonaną procedurę SRT w trakcie pierwszych 16 tygodni, a 2 pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie. W 56 tygodniu, 70 ze 108 pacjentów (64,8%) otrzymywało mawakamten w dawce 5 lub 10 mg (szczegóły w poniższej tabeli poniżej).

Tabela 19. Końcowe dawkowanie mawakamtenu; MAV+SoC; faza dodatkowa badania VALOR-HCM (Desai 2023a).

Końcowa dawka w 56. tygodniu	Pacjenci wyjściowo leczeni MAV, N=56	Pacjenci leczeni MAV od 16. tygodnia, N=52
2,5 mg	11 (19,6%)	6 (11,5%)
5 mg	17 (30,4%)	14 (26,9%)

Końcowa dawka w 56. tygodniu	Pacjenci wyściowo leczeni MAV, N=56	Pacjenci leczeni MAV od 16. tygodnia, N=52
10 mg	16 (28,6%)	23 (44,2%)
15 mg	12 (21,4%)	9 (17,3%)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania VALOR-HCM – z etapu kontrolowanego placebo (16 tygodni) oraz z fazy aktywnego leczenia wszystkich pacjentów mawakamtenem, z 32 tygodnia i 56 tygodnia. Dane do 32 tygodnia pochodzą z publikacji *Desai 2023*, a dane z 56 tygodnia z *Desai 2023a*.

Tabela 19. Ocena skuteczności terapii MAV+SoC; faza dodatkowa badania VALOR-HCM (*Desai 2023*, *Desai 2023a*).

Punkt końcowy	MAV+SoC				PBO+SoC		PBO→MAV	
	DB, T 0-16, N=56	AC, T 16-32, N=56	TE, T 0-32, N=56	TE, T 0-56, N=56	DB, T 0-16, N=56	AC, T 16-32, N=52	AC, T 0-56, N=52	
Wpływ leczenia na kwalifikację do procedury SRT (złożony punkt końcowy)								
Możliwość kwalifikacji do procedury SRT lub decyzja podjęcia tej procedury, n (%)	10 (17,9%)		6 (10,7%)	5 (8,9%)	43 (76,8%)	7 (13,5%)	10 (19,2%)	
Decyzja podjęcia procedury, n (%)	2 (3,6%)	§	3 (5,4%)	3 (5,4%)	2 (3,6%)	2 (3,8%)	3 (5,6%)	
Możliwość kwalifikacji do procedury SRT, n (%)	8 (14,3%)		2 (3,6%)	1 (1,8%)	39 (69,6%)	3 (5,8%)	4 (7,7%)	
Brak możliwości oceny statusu (imputacja możliwości kwalifikacji do SRT), n (%)	0 (0,0%)		1 (1,8%)	1 (1,8%)†	2 (3,6%)	2 (3,8%)‡	3 (5,8%)Ÿ	
Poprawa klasy czynnościowej NYHA								
Poprawa o ≥1 klasę czynnościową	35 (62,5%)		48/53 (90,6%)	51/55 (92,7%)	12 (21,4%)	35/50 (70,0%)	37/51 (72,6%)	
Poprawa o ≥2 klasy czynnościowe	15 (26,8%)	¶	16/53 (30,2%)	24/55 (43,6%)	1 (1,8%)	12/50 (24,0%)	18/51 (35,3%)	
Parametry echokardiograficzne								
Gradient LVOT mierzony w spoczynku, średnia zmiana (95% CI) [mmHg]	-36,0 (-43,8;-28,2)	2,7 (-1,1; 6,5)	-33,0 (-41,1;-24,9)	-34,0 (-43,5;-24,5)	-1,5 (-8,8; 5,8)	-33,7 (-42,2;-25,2)	-33,2 (-41,9;-24,5)	
Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalvy, średnia zmiana (95% CI) [mmHg]	-45,2 (-52,9;-37,5)	2,0 (-3,2; 7,3)	-43,0 (-52,1;-33,9)	-45,6 (-56,5;-34,6)	0,4 (-7,8; 8,6)	-52,9 (-63,2;-42,6)	-54,6 (-66,0;-43,3)	
Gradient LVOT mierzony po wysiłku, średnia zmiana (95% CI) [mmHg]	-39,1 (-48,9;-29,2)	-2,0 (-9,5; 5,5)	-41,7 (-53,4;-30,1)	-43,4 (-55,9;-30,9)	-1,8 (-9,8; 6,1)	-36,3 (-48,9;-23,7)	-49,4 (-61,9;-36,9)	

Punkt końcowy	MAV+SoC				PBO+SoC		PBO→MAV	
	DB, T 0-16, N=56	AC, T 16-32, N=56	TE, T 0-32, N=56	TE, T 0-56, N=56	DB, T 0-16, N=56	AC, T 16-32, N=52	AC, T 0-56, N=52	
Dodatkowe parametry echokardiograficzne								
LVEF, średnia zmiana (95% CI) [p.p.]	-3,4 (-5,0; -1,7)	0,4 (-1,4; 2,2)	-2,9 (-4,3; -1,6)	-4,0 (-5,5; -2,5)	0,3 (-0,8; 1,5)	-4,7 (-6,2; -3,3)	-4,0 (-6,1; -1,9)	
Ciśnienie napełniania LV (stosunek E/e'), średnia zmiana (95% CI)	-3,3 (-4,9; -1,7)	0,1 (-1,1; 1,2)	-3,3 (-4,9; -1,8)	-4,1 (-5,7; -2,6)	0,7 (-0,6; 2,1)	-2,6 (-4,6; -0,7)	-3,6 (-5,8; -1,5)	
Wskaźnik objętości wyrzutowej LV, średnia zmiana (95% CI) [ml/m ²]	-1,4 (-3,4; 0,5)	-0,2 (-1,9; 1,5)	-1,7 (-4,0; 0,6)	-3,0 (-5,1; -0,9)	0,14 (-1,7; 2,0)	-3,0 (-4,6; -1,5)	-2,0 (-4,4; 0,3)	
Indeks objętości lewego przedsionka (LAVI), średnia zmiana (95% CI) [ml/m ²]	-5,2 (-7,4; -3,1)	-1,5 (-3,9; 0,9)	-6,8 (-9,4; -4,3)	-5,5 (-8,4; -2,6)	-0,5 (-2,8; 1,7)	-5,5 (-8,3; -2,7)	-5,3 (-7,6; -2,9)	
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej LV, średnia zmiana (95% CI) [ml/m ²]	1,4 (0,3; 2,5)	-0,4 (-1,7; 0,9)	0,8 (-0,3; 1,8)	1,3 (-0,04; 2,6)	0,1 (-1,0; 1,2)	1,7 (0,2; 3,2)	2,7 (0,5 to 4,9)	
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej LV, średnia zmiana (95% CI) [ml/m ²]	0,01 (-2,5; 2,5)	-0,6 (-3,0; 1,8)	-0,7 (-3,8; 2,3)	-1,9 (-5,0; 1,3)	0,19 (-2,6; 2,9)	-1,4 (-4,0; 1,3)	0,6 (-3,0 to 4,3)	
Indeks masy lewej komory (LVMI), średnia zmiana (95% CI) [g/m ²]	-7,9 (-12,9; -2,9)	-3,2 (-6,9; 0,5)	-13,0 (-18,5; -7,5)	-11,5 (-16,8; -6,2)	-1,9 (-6,8; 2,9)	-10,8 (-16,1; -5,5)	-14,5 (-20,8; -8,3)	
Ocena jakości życia								
Zmiana wyniku KCCQ-23-CSS, średnia (95% CI) [ng/l]	10,4 (6,0; 14,7)	2,0 (-1,4; 5,3)	13,1 (9,2; 17,1)	14,1 (9,9; 18,3)	1,9 (-1,5; 5,2)	8,0 (3,3; 12,8)	11,7 (6,9; 16,4)	
Ocena zmian stężenia biomarkerów								
Zmiana stężenia NT-proBNP, mediana (95% CI) [ng/l]	-399 (-1146; -138)	-13 (-32; 15)	-417 (-706; -186)	-376 (-723; -225)	40 (-155; 203)	-451 (-581; -298)	-423 (-624; -252)	
Zmiana stężenia sercowej troponiny, mediana (95% CI) I, [ng/l]	-9,2 (-18,1; -1,8)	-0,2 (-1,4; 0,2)	-7,4 (-11,1; -4,8)	-7 (-10; -2,3)	0,07 (-2,0; 3,3)	-6,8 (-8,5; -4,3)	-6,2 (-11,5; -3,3)	

- § jeden dodatkowy pacjent zdecydował się na procedurę SRT i jeden dodatkowy pacjent spełnił możliwość kwalifikacji do procedury pomiędzy 16 a 32 tygodniem; spośród 8 pacjentów wciąż spełniających kryteria kwalifikacji do procedury SRT po 16 tygodniach MAV tylko jeden pacjent w 32 tygodniu wciąż kwalifikował się do tej procedury;
- || pacjent wycofał zgodę w 28 tygodniu;
- ‡ jeden pacjent miał wartość LVEF <30% w 31 tygodniu, inny pacjent został wycofany przez badacza z powodu braku *compliance* w 20 tygodniu;
- † pacjent wycofał zgodę w 28 tygodniu;
- Ÿ jeden pacjent został wycofany przez badacza z powodu braku *compliance* w 20 tygodniu, jeden pacjent miał wartość LVEF <30% w 56 tygodniu i był niezdolny do wykonywania ćwiczeń i nie miał wykonanych pomiarów echokardiograficznych (później zmarł), jeden pacjent zakończył leczenie w 32 tygodniu i nie miał wykonanych pomiarów echokardiograficznych w 56 tygodniu;
- ¶ spośród 35 pacjentów z poprawą o 1 klasę NYHA w 16 tygodniu, u 1 nie stwierdzono już poprawy, a u 1 nie uzyskano oceny NYHA 1; dodatkowo 15 pacjentów uzyskało poprawę o 1 klasę NYHA pomiędzy 16 a 32 tygodniem; spośród 15 pacjentów z poprawą o 2 klasy

NYHA w 16 tygodniu, u 5 pacjentów wystąpiła zmiana klasy z I do klasy II do 32 tygodnia, u jednego pacjenta nie było wykonanej oceny NYHA w 31 tygodniu; dodatkowo 7 pacjentów wykazało poprawę o 2 klasy NYHA od 16 do 32 tygodnia.

➤ Wpływ leczenia na kwalifikację do procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej

Głównym celem badania *VALOR-HCM* była ocena wpływu leczenia mawakamtenem na konieczność inwazyjnej procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej (SRT, ang. *septal reduction therapy*) – jako główny w badaniu oceniano złożony punkt końcowy, obejmujący możliwość kwalifikacji pacjenta do procedury SRT lub decyzję pacjenta o wykonaniu procedury SRT. W 56 tygodniu 8,9% (5/56) pacjentów z grupy MAV+SoC i 19,2% (10/52) z grupy PBO→MAV wciąż kwalifikowali się do wykonania procedury SRT. U chorych wyjściowo leczonych placebo, po rozpoczęciu leczenia mawakamtenem odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacji do takiego zabiegu zmniejszył się z 76,8% do 19,2% w 56 tygodniu. Zaś w grupie otrzymującej mawakamten od samego początku badania, w miarę wydłużania terapii tym lekiem odsetek osób kwalifikujących się do SRT ulegał dalszemu zmniejszeniu, z 17,9% w 16 tygodniu do 8,9% w 56 tygodniu. W 56 tygodniu obserwowano utrzymujący się efekt terapeutyczny mawakamtenu. Spośród chorych kwalifikujących się do SRT, tylko 5,4% (3/56) i 5,8% (3/52) odpowiednio z grup MAV+SoC i PBO→MAV zdecydowało się poddać zabiegowi SRT, a 89% (96/112) pozostawało w fazie LTE. Spośród 39 chorych w grupie placebo kwalifikujących się do SRT w 16 tygodniu, tylko 4 nadal spełniało kryteria kwalifikacji do zabiegu po rozpoczęciu terapii mawakamtenem. Natomiast spośród 8 pacjentów leczonych mawakamtenem od początku, którzy kwalifikowali się do SRT w 16 tygodniu, tylko jeden wciąż kwalifikował się do terapii inwazyjnej w 56 tygodniu.

➤ Poprawa klasy czynnościowej NYHA

Poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową wg NYHA świadczy o uzyskaniu efektu terapeutycznego w zakresie zmniejszenia ciężkości objawów niewydolności serca. W grupie leczonej mawakamtenem od początku, w 56 tygodniu 92,7% (51/55) chorych wykazało poprawę klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 , a 43,6% (24/55) wykazywało poprawę o ≥ 2 klasy czynnościowe. Odsetek ten zwiększył się względem 16 tygodnia, kiedy to 62,5% i 26,8% chorych wykazywało poprawę o ≥ 1 i ≥ 2 klasy czynnościowe (w porównaniu do początku obserwacji). W grupie placebo w 16 tygodniu badania odsetek chorych z poprawą o ≥ 1 i ≥ 2 klasy czynnościowe wynosił odpowiednio 21,4% i 1,8%, natomiast po rozpoczęciu terapii mawakamtenem w 56 tygodniu badania (po 40 tygodniach ekspozycji na lek) odsetek ten wzrósł odpowiednio do 72,6% i 35,3% pacjentów.

➤ Ocena parametrów echokardiograficznych

W wyniku leczenia mawakamtenem zaobserwowano poprawę parametrów echokardiograficznych. Stwierdzono zmniejszenie gradientu LVOT (mierzonego zarówno w spoczynku, jak i po próbie Valsalvy i po wysiłku), która świadczy o uzyskaniu korzyści klinicznej. Wykazano również poprawę dodatkowych parametrów echokardiograficznych. W grupie leczonej od początku mawakamtenem obserwowano poprawę parametrów od początku leczenia, natomiast w grupie otrzymującej najpierw placebo – poprawa nastąpiła dopiero po zmianie terapii i rozpoczęciu leczenia mawakamtenem. Wielkość tej zmiany była podobna jak w grupie leczonej mawakamtenem od początku.

➤ Ocena jakości życia

Kwestionariusz KCCQ ocenia siedem domen obejmujących ograniczenie fizyczne, stabilność objawów, obciążenie objawami, częstotliwość objawów, poczucie własnej skuteczności (*self-efficacy*), jakość życia i ograniczenie społeczne wynikające z kardiomiopatii w 100 punktowej skali, gdzie wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca. U chorych leczonych mawakamtenem od początku uzyskano poprawę wyniku kwestionariusza KCCQ-23 CSS z 10,4 punktów w 16 tygodniu do 14,1 punktów w 56 tygodniu. Chorzy otrzymujący placebo w 16 tygodniu uzyskali wynik 1,9, natomiast po rozpoczęciu leczenia mawakamtenem obserwowano poprawę jakości życia – wynik wzrósł do 11,7 w 56 tygodniu (poprawa istotna klinicznie). Obserwowana poprawa wyniku KCCQ-23 CSS w wyniku leczenia mawakamtenem była istotna klinicznie (próg MCID wynosi 5).

➤ Ocena zmian stężenia biomarkerów

W grupie otrzymującej mawakamten od początku obserwowano zmniejszanie stężenia NT-proBNP oraz wysokoczułych troponin sercowych I (hs-cTnI) w surowicy przez cały okres leczenia, zaś w grupie placebo w czasie 16 tygodni podawania placebo stwierdzono zwiększenie ich stężenia, natomiast po zmianie terapii na mawakamten stężenie biomarkerów zaczęło się zmniejszać. Leczenie mawakamtenem prowadziło do redukcji stężenia biomarkerów, co jest korzystnym efektem terapii, ponieważ ich wysoki poziom powiązany jest ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca i zgonem oraz ma wartość prognostyczną i służyć monitorowaniu skuteczności terapii.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono we wszystkich analizowanych próbach: *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020), *EXPLORER-CN* (Tian 2023a) i *VALOR-HCM* (Desai 2022, Desai 2023 i Desai 2023a).

W każdym z badań populację analizy bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanego leku.

W ramach niniejszej oceny zaprezentowano dane na temat oceny bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach z danych punktów czasowych prób, a gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy danych z włączonych badań, uwzględniając najdłuższy okres obserwacji (przed *cross-over* w próbie *VALOR-HCM*). W ramach opisu prezentowano po pierwsze wyniki metaanaliz, a następnie dane na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które odnotowano tylko w pojedynczych próbach.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

Dane na temat poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w analizowanych badaniach, zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej. W żadnym przypadku – jakiegokolwiek TEAEs, ciężkie AEs, TEAEs związane z prowadzonym leczeniem i ≥ 1 AEs specjalnego zainteresowania – nie odnotowano istotnych różnic między MAV, a PBO. Dodatkowo w badaniach *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami pod względem oceny parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych oraz wyników elektrokardiografii.

Tabela 18. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; MAV vs PBO; badania *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
≥ 1 TEAEs							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	108**	88%	101**	79%	1,11 (1,00; 1,24) p = 0,0596	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0562
<i>EXPLORER-CN</i> ^^ (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	45**	83,3%	24**	88,9%	0,94 (0,78; 1,12) p = 0,4796	-0,06 (-0,21; 0,10) p = 0,4815
<i>VALOR-HCM</i> (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	41**	73,2%	34**	61,8%	1,18 (0,91; 1,54) p = 0,2043	0,11 (-0,06; 0,29) p = 0,1967
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,1921, I² = 39,4%</u>				<u>1,09 (1,00; 1,20)</u> <u>p = 0,0602</u>	<u>0,07 (0,00; 0,14)</u> <u>p = 0,0570</u>
≥ 1 ciężkie AEs							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	10^	8%	11^	9%	0,95 (0,42; 2,15) p = 0,8945	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,8944
<i>EXPLORER-CN</i> *** (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	4^	7,4%	0^	0%	4,58 (0,26; 82,12) p = 0,3013	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0970
<i>VALOR-HCM</i> (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	3^	5,4%	1^	1,8%	2,95 (0,32; 27,47) p = 0,3428	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3129
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,4012, I² = 0,0%</u>				<u>1,30 (0,63; 2,68)</u> <u>p = 0,4751</u>	<u>0,02 (-0,03; 0,06)</u> <u>p = 0,4249</u>

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
≥1 TEAEs związane z prowadzonym leczeniem							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	11	20,4%	9	33,3%	0,61 (0,29; 1,29) p = 0,1982	-0,13 (-0,34; 0,08) p = 0,2213
≥1 AEs specjalnego zainteresowania							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** odnotowano odpowiednio 165 vs 82 TEAEs w badaniu *EXPLORER-CN* (większość odnotowanych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie), 419 vs 425 TEAEs w badaniu *EXPLORER-HCM* oraz 123 vs 93 TEAEs w badaniu *VALOR-HCM*;

*** w badaniu *EXPLORER-CN* nie odnotowano przypadków ciężkich AEs związanych z leczeniem;

^ odnotowano odpowiednio 8 vs 0 ciężkich AEs w badaniu *EXPLORER-CN*, 11 vs 20 ciężkich AEs w badaniu *EXPLORER-HCM* oraz 4 vs 1 ciężkie AEs w badaniu *VALOR-HCM*;

^^ w próbie *EXPLORER-CN* u jednego chorego z grupy MAV nastąpiło przerwanie terapii ze względu na stężenie mawakamtenu w osoczu wynoszące ≥ 1000 ng/ml, przy jednoczesnej prawidłowej wartości LVEF, przed podaniem dawki 10 mg – pacjent pozostał bezobjawowy, a terapię MAV wznowiono u niego w dawce 5 mg; w badaniu *EXPLORER-HCM* nie odnotowano żadnego przypadku przerwania terapii z powodu stężenia mawakamtenu w osoczu wynoszącego ≥ 1000 ng/ml.

5.5.2 TEAEs

Następna tabela prezentuje dane o częstotści poszczególnych TEAEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo.

Tabela 19. Poszczególne TEAEs; MAV vs PBO; badania *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Kołatania serca							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	7	5,7%	9	7,0%	0,81 (0,31; 2,11) p = 0,6647	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,6632
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	2	7,4%	0,75 (0,13; 4,22) p = 0,7443	-0,02 (-0,13; 0,10) p = 0,7547
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,9397, I² = 0,0%</u>				<u>0,80 (0,34; 1,84)</u> p = 0,5923	<u>-0,01 (-0,07; 0,04)</u> p = 0,5945
Częstoskurcz komorowy#							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	1,6%	2	1,6%	1,04 (0,15; 7,27) p = 0,9680	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9680
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	2	3,7%	2	7,4%	0,50 (0,07; 3,36) p = 0,4757	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,5127
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,5972, I² = 0,0%</u>				<u>0,73 (0,19; 2,78)</u> p = 0,6439	<u>-0,01 (-0,04; 0,03)</u> p = 0,6593
LVEF <50%**^							
<i>EXPLORER-HCM^^</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	7	5,7%*	2	1,6%*	3,64 (0,77; 17,19) p = 0,1026	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0801

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
VALOR-HCM*** (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	0	0%	4,91 (0,24; 100,05) p = 0,3006	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2322
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,8625, I² = 0,0%</u>				<u>3,90 (0,98; 15,49)</u> p = 0,0529	<u>0,04 (0,00; 0,08)</u> p = 0,0356
Migotanie przedsionków							
EXPLORER-HCM (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	8	6,5%	9	7,0%	0,93 (0,37; 2,32) p = 0,8681	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8679
Niewydolność serca							
EXPLORER-HCM (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	1,6%	3	2,3%	0,69 (0,12; 4,08) p = 0,6859	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6830
Kardiomiopatia indukowana przez stres							
EXPLORER-HCM (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	1,6%	0	0%	5,20 (0,25; 107,27) p = 0,2856	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2372
Dusznicza bolesna							
EXPLORER-HCM (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	0,8%	5	3,9%	0,21 (0,02; 1,76) p = 0,1492	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1025
Zaburzenia przewodzenia śródkomorowego							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	5	9,3%	0	0%	5,60 (0,32; 97,69) p = 0,2376	0,09 (0,00; 0,19) p = 0,0516
COVID-19							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	20	37,0%	11	40,7%	0,91 (0,51; 1,61) p = 0,7442	-0,04 (-0,26; 0,19) p = 0,7477
Dodatkowe skurcze komorowe							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	2	3,7%	3	11,1%	0,33 (0,06; 1,88) p = 0,2129	-0,07 (-0,20; 0,05) p = 0,2597
Dyskomfort sercowy							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	0	0%	3,56 (0,19; 66,61) p = 0,3950	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1791
Zakażenie górnych dróg oddechowych							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	8	14,8%	4	14,8%	1,00 (0,33; 3,03) p = 1,0000	0,00 (-0,16; 0,16) p = 1,0000
Hiperurykemia							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	7	13,0%	2	7,4%	1,75 (0,39; 7,86) p = 0,4652	0,06 (-0,08; 0,19) p = 0,4142
Hiperlipidemia							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	4	7,4%	0	0%	4,58 (0,26; 82,12) p = 0,3013	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0970
Zawroty głowy							
EXPLORER-CN (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	7	13,0%	2	7,4%	1,75 (0,39; 7,86) p = 0,4652	0,06 (-0,08; 0,19) p = 0,4142

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Hipesteżja							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	0	0%	3,56 (0,19; 66,61) p = 0,3950	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1791
Ból głowy							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	2	7,4%	0,25 (0,02; 2,64) p = 0,2487	-0,06 (-0,16; 0,05) p = 0,3003
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	0	0%	3,56 (0,19; 66,61) p = 0,3950	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1791
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie##							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	2	7,4%	0,25 (0,02; 2,64) p = 0,2487	-0,06 (-0,16; 0,05) p = 0,3003
Kaszel							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	2	7,4%	0,25 (0,02; 2,64) p = 0,2487	-0,06 (-0,16; 0,05) p = 0,3003
Nieprawidłowa czynność wątroby							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	0	0%	3,56 (0,19; 66,61) p = 0,3950	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1791
Nadciśnienie tętnicze							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	3	5,6%	0	0%	3,56 (0,19; 66,61) p = 0,3950	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1791

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** doprowadziła do przejściowego przerwania leczenia; nie odnotowano żadnego przypadku trwałego przerwania leczenia z powodu LVEF <30% i zgonu, zawału serca lub udaru;

*** nasilenie żadnego ze zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do wycofania chorego z badania; nie odnotowano żadnego przypadku defibrylacji i tachyarytmii komorowej;

w 26. tyg. badania *EXPLORER-HCM* u 32% (36/113) z grupy MAV i u 33% (38/117) pacjentów z grupy PBO odnotowano nietrwały częstoskurcz komorowy – obliczony przez autorów raportu RR wyniósł 0,98 (95% CI: 0,67; 1,43), p = 0,9198; badacze zaznaczyli, że liczba takich zdarzeń w danych punktach czasowych było 1,5-2,0 razy częstsza podczas terapii MAV;

u 6 pacjentów z badania *EXPLORER-HCM* (3 w grupie MAV i 3 w grupie kontrolnej, obliczony przez autorów raportu RR = 1,04 [95% CI: 0,21; 5,06], p = 0,9606) stwierdzono zmiany w odstępie QT, które skutkowały przerwaniem leczenia, a następnie jego wznowieniem i ukończeniem badania;

^ w badaniu *EXPLORER-CN* nie odnotowano przypadku LVEF <50% i niewydolności serca;

^^ dodatkowo w badaniu *EXPLORER-HCM* podano, że u 5 chorych (3 w grupie MAV i 2 w grupie kontrolnej, obliczony przez autorów raportu RR = 1,56 [95% CI: 0,27; 9,18], p = 0,6223) w ciągu 30-tygodniowej obserwacji nastąpiło przerwanie terapii z powodu LVEF <50% - LVEF znormalizowała się u wszystkich pacjentów i powrócili oni do terapii oraz ukończyli badanie; 4 dodatkowych pacjentów miało LVEF <50% w 30 tyg. – u 3 z nich potwierdzono powrót LVEF do wartości wyjściowych po 8-tygodniowym okresie wymywania (*washout*).

5.5.3 TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia

W tabeli poniżej zebrano informacje o częstości poszczególnych TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia z badania *EXPLORER-HCM*. W żadnym takim analizowanym TEAEs nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo. Nie odnotowano żadnego przypadku kołatania serca, niewydolności sercowej, częstoskurczu komorowego i duszniczy bolesnej w takim stopniu nasilenia.

Tabela 20. Poszczególne TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia; MAV vs PBO; badanie *EXPLORER-HCM*.

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Migotanie przedsionków							
<i>EXPLORER-HCM</i> ** (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	0,8%	3	2,3%	0,35 (0,04; 3,29) p = 0,3563	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3275
Kardiomiopatia indukowana przez stres							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	0,8%	0	0%	3,12 (0,13; 75,89) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4694

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu odnotowano odpowiednio 9 vs 21 TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia; informacje takie odnaleziono także w badaniu *EXPLORER-CN*, gdzie stwierdzono odpowiednio 3 vs 0 takich zdarzeń niepożądanych.

5.5.4 Ciężkie (*serious*) AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono dane na temat częstości poszczególnych ciężkich AEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamiennych różnic między mawakamtenem, a placebo. W badaniu *EXPLORER-CN* żadne ciężkie AEs nie doprowadziło do przerwania terapii, zakończenia leczenia, wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu oraz zgonu. Z kolei w badaniu *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie odnotowano ciężkiego przypadku niewydolności serca.

Tabela 21. Poszczególne ciężkie AEs; MAV vs PBO; badania *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Migotanie przedsionków							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	2%	4	3%	0,52 (0,10; 2,79) p = 0,4458	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4337
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	2	3,7%	0	0%	2,55 (0,13; 51,23) p = 0,5419	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3249
<i>VALOR-HCM</i> ** (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	0	0%	4,91 (0,24; 100,05) p = 0,3006	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2322
<u>Metaanaliza</u>		<u>fixed, p = 0,3606, I² = 2,0%</u>				<u>1,22 (0,37; 3,97)</u> p = 0,7417	<u>0,01 (-0,02; 0,04)</u> p = 0,6590
Omdlenie (<i>syncope</i>)							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	2%	1	1%	2,08 (0,19; 22,66) p = 0,5474	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5406
Kardiomiopatia indukowana przez stres							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	2	2%	0	0%	5,20 (0,25; 107,27) p = 0,2856	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2372
Nagły zgon (<i>sudden death</i>)							

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Przejściowy atak niedokrwienności							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Zastoinowa niewydolność serca							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Zapalenie uchyłka							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	1%	0	0%	3,12 (0,13; 75,89) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4694
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Zakażenie układu moczowego							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	2	2%	0,21 (0,01; 4,29) p = 0,3093	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2438
Zakażenie							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	1%	0	0%	3,12 (0,13; 75,89) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4694
Reumatoidalne zapalenie stawów							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Kontuzje							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	1%	0	0%	3,12 (0,13; 75,89) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4694
Złamanie przedramienia							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	1	1%	0	0%	3,12 (0,13; 75,89) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4694
Odwodnienie							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Polipy strun głosowych							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Guz perlisty (<i>cholesteatoma</i>)							
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Rak prostaty							

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
<i>EXPLORER-HCM</i> (N = 123 vs N = 128)	30 tyg.	0	0%	1	1%	0,35 (0,01; 8,43) p = 0,5154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4784
Trzepotanie przedsionków							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
Zatrzymanie zatokowe (<i>sinus arrest</i>)							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
Dysfunkcja węzła zatokowego							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
Niedociśnienie							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
Hemoroidy							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
Złamanie kostki							
<i>EXPLORER-CN</i> (N = 54 vs N = 27)	30 tyg.	1	1,9%	0	0%	1,53 (0,06; 36,29) p = 0,7933	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5781
COVID-19							
<i>VALOR-HCM</i> (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	1	1,8%	0	0%	2,95 (0,12; 70,82) p = 0,5052	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4688
Zatrucie alkoholowe							
<i>VALOR-HCM</i> (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	0	0%	1	1,8%	0,33 (0,01; 7,87) p = 0,4913	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4646

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** nie odnotowano żadnych przypadków zakażenia *Clostridium difficile*, zastoinowej niewydolności serca, ostrej niewydolności oddechowej, zatorowości płucnej, upadków, kamicy nerkowej i choroby żył obwodowych.

5.5.5 Nieciężkie AEs

W próbie *VALOR-HCM* odnotowano 119 przypadków nieciężkich (*nonserious*) zdarzeń niepożądanych w grupie MAV i 92 przypadki w grupie kontrolnej. Szczegółowe dane o częstości ich występowania zebrano w kolejnej tabeli – dla żadnego z nich nie stwierdzono znamienych różnic między MAV, a PBO.

Tabela 22. Poszczególne nieciężkie AEs; MAV vs PBO; badanie *VALOR-HCM*.

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Ból klatki piersiowej							

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	3	5,5%	0,65 (0,11; 3,77) p = 0,6353	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6327
Kołatania serca							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	2	3,6%	0,98 (0,14; 6,73) p = 0,9854	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9854
Stan przedmordleniowy							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	1	1,8%	0	0%	2,95 (0,12; 70,82) p = 0,5052	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4688
Omdlenie (syncope)							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	1	1,8%	0	0%	2,95 (0,12; 70,82) p = 0,5052	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4688
Migotanie przedsionków							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	0	0%	4,91 (0,24; 100,05) p = 0,3006	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2322
Nieutralony częstoskurcz komorowy							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	0	0%	5	9,1%	0,09 (0,01; 1,58) p = 0,0992	-0,09 (-0,17; -0,01) p = 0,0290
Bradykardia							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	0	0%	4,91 (0,24; 100,05) p = 0,3006	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2322
Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	1	1,8%	0	0%	2,95 (0,12; 70,82) p = 0,5052	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4688
Zmęczenie[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	5	8,9%	2	3,6%	2,46 (0,50; 12,13) p = 0,2703	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2469
Ból głowy[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	2	3,6%	5	9,1%	0,39 (0,08; 1,94) p = 0,2515	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2304
Duszności[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	4	7,1%	3	5,5%	1,31 (0,31; 5,58) p = 0,7155	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7140
Zawroty głowy[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	4	7,1%	3	5,5%	1,31 (0,31; 5,58) p = 0,7155	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7140
Nudności[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	4	7,1%	1	1,8%	3,93 (0,45; 34,05) p = 0,2143	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1705

Badanie	Okres obserwacji	MAV		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
		n	%	n	%		
Wysypka[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	4	7,1%	0	0%	8,84 (0,49; 160,44) p = 0,1405	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0592
COVID-19[^]							
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 55)	16 tyg.	1	1,8%	2	3,6%	0,49 (0,05; 5,26) p = 0,5567	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5483

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] określone jako inne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

5.5.6 Długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu – faza dodatkowa badania VALOR-HCM

W publikacji *Desai 2023* przedstawiono dodatkowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę zastosowanie *crossover* w 16 tyg. trwania badania VALOR-HCM, czyli przejście chorych z grupy PBO na leczenie MAV. W następnej tabeli przedstawiono informacje o jakichkolwiek TEAEs odnotowanych w 32. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Najczęstszymi sercowo-naczyniowymi TEAEs były kołatania serca (odpowiednio 10,7% i 5,8% pacjentów) i migotanie przedsionków (odpowiednio 8,9% i 5,8% chorych), natomiast wśród innych TEAEs zmęczenie (odpowiednio 12,5% i 3,8% pacjentów) i zawroty głowy (odpowiednio 8,9% i 9,6% chorych).

Tabela 23. Jakiegokolwiek TEAEs odnotowanych w 32. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie VALOR-HCM.

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
Ból klatki piersiowej[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	1	1,9%
Kołatania serca[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	6	10,7%	3	5,8%
Stan przedomdleniowy[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%
Omdlenie (syncope)[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczeni MAW		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
Migotanie przedsionków[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	5	8,9%	3	5,8%
Nietrzywały częstoskurcz komorowy[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,9%	1	1,9%
Bradykardia[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	0	0%
Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia[^]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%
Zmęczenie^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	7	12,5%	2	3,8%
Ból głowy^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	2	3,6%	3	5,8%
Duszności^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	2	3,8%
Zawroty głowy^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	5	8,9%	5	9,6%
Ból stawów^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	2	3,8%
Nudności^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	5	8,9%	0	0%
Wysypka^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	0	0%
COVID-19^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	4	7,1%	1	1,9%
Tymczasowe przerwanie terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50%^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	1	1,9%

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
Zakończenie terapii z powodu LVEF \leq30%^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	5	8,9%	2	3,8%
Zgon, zawał mięśnia sercowego lub udar^{^^}					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	0	0%

[^] sercowo-naczyniowe TEAEs;

^{^^} inne TEAEs.

Dodatkowo zaprezentowano też informacje na temat ciężkich (*serious*) TEAEs w 32. tyg., podobnie z podziałem na pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Stwierdzono je u odpowiednio 3,6% i 7,7% pacjentów. Dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 24. Ciężkie (*serious*) TEAEs odnotowanych w 32. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie VALOR-HCM.

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
\geq1 ciężkie TEAEs					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	2	3,6%	4	7,7%
Migotanie przedsionków					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%
COVID-19					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	0	0%
Zatrucie alkoholowe					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	0	0%
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%
Zastoinowa niewydolność serca					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	1	1,9%
Ostra niewydolność oddechowa					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
Zatorowość płucna					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	1	1,8%	0	0%
Upadki					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	1	1,9%
Kamicy nerkowa					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	1	1,9%
Choroba żył obwodowych					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	32 tyg.	0	0%	1	1,9%

Dodatkowo autorzy publikacji *Desai 2023* podali, że w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo mawakamten nie stwierdzono klinicznie istotnej redukcji w średniej LVEF, wskaźniku objętości wyrzutowej LV oraz objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej LV w 32. tyg. w odniesieniu do wartości wyjściowej. Podobnie było w grupie PBO, która przeszła na terapię MAV nie odnotowano klinicznie istotnego zmniejszenia w średniej LVEF, wskaźnika objętości wyrzutowej LV oraz wymiarów LV w 32. tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej. U 9 pacjentów (w tym 7 [12,5%] z grupy wyjściowego leczenia MAV i 2 [3,8%] z grupy *crossover*) konieczne było czasowe przerwanie terapii z uwagi na wartość LVEF w przedziale >30% i < 50% (mediana wyniosła 45%, zakres: 38-49%). Nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub częstoskurczu komorowego, w przypadku których konieczna byłaby defibrylacja.

Z kolei w publikacji *Desai 2023a* podano dane o poszczególnych TEAEs odnotowanych w 56. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Co najmniej jedno ciężkie TEAEs stwierdzono odpowiednio u 7,1% i 11,5% chorych. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) TEAEs były migotanie przedsionków (2,8%) i reakcje w miejscu podania leku (1,9%). Szczegółowe dane w tym zakresie zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Ciężkie (*serious*) TEAEs odnotowanych w 56. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie VALOR-HCM.

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
≥1 ciężkie TEAEs					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	4	7,1%	6	11,5%
Migotanie przedsionków					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	3	5,4%	0	0%
Zastoinowa niewydolność serca					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Częstoskurcz komorowy					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Ciężki refluks żołądkowo-przełykowy					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Reakcje w miejscu podania leku					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	2	3,8%
COVID-19					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	1	1,8%	0	0%
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	1	1,8%	0	0%
Upadki					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Omdlenia (<i>syncope</i>) zagrażające życiu					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Kamica nerkowa					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
Ostra niewydolność oddechowa					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	1	1,8%	0	0%
Zatorowość płucna					

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczeni MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	1	1,8%	0	0%
Choroba żył obwodowych					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%

Dodatkowo podano także informacje na temat odsetka chorych kończących terapię z uwagi na LVEF <30% bądź dwa następujące po sobie pomiary tego parametru, które wynosiły <50%, pomimo redukcji dawki MAV do 2,5 mg, z jednym przerwaniem terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50%, z jakimkolwiek pomiarem LVEF <50%, ze zgonem sercowym i z hospitalizacją z powodu niewydolności serca. Dane te prezentuje poniższa tabela – większość odnotowanych zdarzeń był częstsza w grupie *crossover*, z wyjątkiem przerwania terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50% i jakimkolwiek pomiaru LVEF <50%. Do 56 tyg. w badaniu VALOR-HCM nie stwierdzono żadnych przypadków częstoskurczu komorowego wymagającego defibrylacji.

Tabela 26. Inne punkty oceny bezpieczeństwa odnotowane w 56. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie VALOR-HCM.

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczeni MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
Zakończenie terapii z powodu LVEF <30%					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	2 [#]	3,8%
Zakończenie terapii z powodu dwóch następujących po sobie pomiarów LVEF <50%, pomimo redukcji dawki MAV do 2,5 mg					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1	1,9%
1 przerwanie terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50% (mediana 45% [zakres: 38%-49%])					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	7	12,5%	2	3,8%
Jakimkolwiek pomiar LVEF <50%[@]					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	7	12,5%	5	9,6%
Zgon sercowy					
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1 [*]	1,9%
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca					

Badanie	Okres obserwacji	Chorzy wyjściowo leczenie MAV		Chory, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.	
		n	%	n	%
VALOR-HCM (N = 56 vs N = 52)	56 tyg.	0	0%	1 [^]	1,9%

1 pacjent zmarł;

@ terapię kontynuowało 9/12 (75%) chorych;

* LVEF u tego pacjenta wynosiła <30% i leczenie MAV zostało przerwane;

[^] pacjent został przyjęty do szpitala z powodu zastoinowej niewydolności serca ze współistniejącym migotaniem przedsionków, a LVEF w badaniach laboratoryjnych wynosiła <30% - terapia MAV została zakończona.

5.6 Długookresowa ocena mawakamtenu – faza wydłużona *MAVA-LTE*

MAVA-LTE to będące w toku badanie mające na celu długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mawakamtenu u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Całkowity czas trwania zaplanowano na 5 lat. Do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie *MAVERICK-HCM* (nie włączone do niniejszej analizy, ocenianą populację stanowili pacjenci z HCM niezawężającą) lub badanie *EXPLORER-HCM*. W obrębie *MAVA-LTE* wyróżniono kohortę *EXPLORER-LTE*, do której włączano pacjentów po ukończeniu próby *EXPLORER-HCM*. Po przerwie w stosowaniu mawakamtenu występującej w okresie pomiędzy badaniami, chorzy rozpoczynali leczenie MAV od dawki początkowej 5 mg raz dziennie. Następnie, dopuszczano zmiany dawkowania na podobnych zasadach jak w badaniu *EXPLORER-HCM*, zgodnie z protokołem dopuszczano zmianę stosowanej dawki MAV o jeden stopień w 4., 8. i 12. tygodniu badania, decyzję podejmowano na podstawie odnotowanych wartości parametrów echokardiograficznych (gradient w LVOT po próbie Valsalvy oraz LVEF). Dopuszczano także modyfikację dawkowania po 24 tygodniach leczenia w zależności od ocenionego gradientu LVOT powysiłkowego.

Częściowe wyniki dla kohorty *EXPLORER-LTE* odnaleziono w dwóch doniesieniach konferencyjnych: *Rader 2021* oraz *Saberi 2023*.

W doniesieniu konferencyjnym *Rader 2021* przedstawiono wyniki analizy *interim* skuteczności i bezpieczeństwa MAV po 24 oraz 36 tygodniach leczenia (dla daty odcięcia danych: 27.05.2020). Okres obserwacji uczestników badania wynosił od 4 do 48 tygodni. Ocenianą populację stanowili pacjenci włączeni do kohorty *EXPLORER-LTE*, którzy ukończyli badanie *EXPLORER-HCM*. Liczebność populacji wynosiła 137 osób, w tym 47% chorych ($n = 65$) w badaniu *EXPLORER-HCM* otrzymywało placebo. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w analizie wynosił 61 lat, a 37% chorych stanowiły kobiety.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów echokardiograficznych i laboratoryjnych ocenianych wyjściowo oraz po 24 i 36 tygodniach leczenia, odnotowane u pacjentów włączonych do kohorty *EXPLORER-LTE*.

Tabela 27. Ocena zmian parametrów echokardiograficznych i laboratoryjnych po 24 i 36 tygodniach leczenia MAV, kohorta *EXPLORER-LTE*; badanie *MAVA-LTE*, data odcięcia danych: 27.05.2020 (*Rader 2021*).

Oceniany parametr	Wyjściowo		Ocena lokalna		Ocena centralna			Ocena lokalna		Ocena centralna				
	N	Wartość wyjściowa	N	Po 24 tyg.	N	Po 24 tyg.	N	Zmiana po 24 tyg. vs wart. wyjściowa (95% CI)	N	Po 36 tygodniach	N	Po 36 tygodniach	N	Zmiana po 36 tyg. vs wart. wyjściowa (95% CI)
Gradient w LVOT w spoczynku, średnia (SD) [mm Hg]	137	47,2 (32,1)	50	15,6 (14,8)	50	16,3 (14,4)	50	-23,3 (31,4) (-32,3;-14,4)	25	8,9 (5,5)	25	10,6 (4,7)	25	-27,4 (33,3) (-41,1;-13,6)
Gradient w LVOT po próbie Valsalvy, średnia (SD) [mm Hg]	134	68,1 (32,9)	50	32,8 (30,3)	50	30,3 (23,9)	49	-31,8 (42,8) (-44,1;-19,6)	25	15,3 (11,2)	25	17,0 (10,3)	24	-45,7 (39,9) (-62,6;-28,9)
LVEF, średnia (SD) [%]	137	74,4 (6,1)	50	64,9 (5,8)	50	67,0 (7,2)	50	-7,6 (8,9) (-10,2;-5,1)	25	64,0 (6,9)	24	64,8 (7,6)	24	-8,9 (9,1) (-12,7;-5,0)
E/e' lateral, średnia (SD)	133	15,4 (7,5)	-	-	45	12,3 (6,2)	44	-3,2 (5,3) (-4,8;-1,5)	-	-	2	9,0 (2,4)	2	-6,6 (2,8) (-31,3; 18,2)
LAVI, średnia (SD) [ml/m ²]	129	39,6 (12,9)	-	-	43	34,3 (10,4)	43	-8,9 (9,2) (-11,7;-6,0)	-	-	2	30,5 (9,9)	2	-12,0 (2,3) (-32,3; 8,3)
NT-proBNP, mediana (IQR) [ng/l]	130	833,5 (421,0; 1533,0)	-	-	47	170,0 (80,0; 478,0)	46	-376,5 (-874,0;-110,0)	-	-	25	144,0 (62,0; 268,0)	25	-378 (-982,0;-47,0)

LVOT – droga odpływu lewej komory (z ang. *Left Ventricular Outflow Tract*), E/e' lateral – stosunek prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/e'), mierzona od strony bocznej (*lateral*), LVEF – frakcje wyrzutowa lewej komory (z ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*), LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka (z ang. *Left Atrial Volume Index*).

Po 24 tygodniach leczenia MAV odnotowano zmniejszenie średniej wartości gradientu w LVOT w spoczynku (-23,3 mm Hg) oraz po prowokacji (-31,8 mm Hg), które utrzymywało się w dłuższym okresie obserwacji (w spoczynku: -27,4 mm Hg, po próbie Valsalvy: -45,7 mm Hg). Wskazywało to na korzystny efekt długoterminowego leczenia MAV w postaci zmniejszenia stopnia zawężenia w drodze odpływu z lewej komory. Średnie wartości gradientu w LVOT, odnotowane po 36 tygodniach terapii MAV były niskie, poniżej wartości progowej dla rozpoznania zawężenia w LVOT (≥ 30 mm Hg) i wynosiły 10,6 mm Hg dla pomiaru wykonanego w spoczynku oraz 17,0 mm Hg po prowokacji (próba Valsalvy)

W trakcie leczenia MAV odnotowano spadek średniej frakcji wyrzutowej lewej komory wynoszący 7,6 p.p. po 24 tygodniach badania oraz 8,9 p.p. po 36 tygodniach. Jednak w całym analizowanym okresie średnie wartości LVEF utrzymywały się w granicach prawidłowych i wynosiły 67,0% po 24 tyg. oraz 64,8% w dłuższym okresie obserwacji. Wskazywało to na utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej lewej komory podczas długoterminowego leczenia MAV.

W przeprowadzonej analizie odnotowano również niewielkie zmniejszenie średniej wartości parametru E/e' lateral (stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu mierzony od strony bocznej) oraz spadek średniej wartości indeksu objętości lewego przedsionka (LAVI), co wskazywało na możliwą poprawę w zakresie czynności rozkurczowej lewej komory. W analizowanej populacji średnie stężenie NT-proBNP stanowiącego marker wykorzystywany w ocenie niewydolności serca zmniejszyło się z wartości wyjściowej 833,5 ng/l do 144,0 ng/l po 36 tygodniach leczenia MAV. Odnotowany znaczący spadek wartości ocenianego parametru wskazywał na korzystny efekt terapii MAV w postaci zmniejszenia obciążenia mięśnia sercowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych oceniających zmianę nasilenia objawów choroby oraz bezpieczeństwo MAV, oceniane w ramach opisywanej analizy *interim*.

Tabela 28. Ocena nasilenia objawów oraz ocena bezpieczeństwa, kohorta *EXPLORER-LTE*, badanie *MAVA-LTE*, data odcięcia danych: 27.05.2020 (Rader 2021).

Oceniany parametr	Liczba pacjentów, u których odnotowano zdarzenie, n (%)	Całkowita liczba zdarzeń
Klasa czynnościowa wg NYHA		
Poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, n/N (%)	57/89 (64,0%)	–
AEs		
TEAEs	76 (55,5%)	220
TEAEs związane z leczeniem	9 (6,6%)	13

Oceniany parametr	Liczba pacjentów, u których odnotowano zdarzenie, n (%)	Całkowita liczba zdarzeń
Sercowo-naczyniowe TEAES związane z leczeniem	4 (2,9%)	4
SAEs	6 (4,4%)	6
SAEs sercowo-naczyniowe	0 (0,0%)	0
SAEs związane z leczeniem	0 (0,0%)	0

Poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA wskazuje na istotną klinicznie poprawę w zakresie nasilenia objawów typowych dla niewydolności serca, takich jak duszność, kołatania serca i bóle dławicowe, oraz związane z tym zmniejszenie ograniczenia aktywności fizycznej. W ciągu 12 tygodni leczenia MAV taką poprawę odnotowano u 64,0% pacjentów.

Do daty ucięcia obserwacji co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 55,5% chorych, jednak większość zdarzeń miała nasilenie łagodne (74% zdarzeń) lub umiarkowane (23%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 ciężkie (*serious*) AE wynosił 4,4%. U 9 chorych (6,6%) odnotowano wystąpienie AEs związanych z leczeniem, w tym u 6 chorych były to zdarzenia sercowo-naczyniowe (obniżenie LVEF lub objawy dławicy piersiowej). Jeden pacjent przedwcześnie zakończył udział w badaniu z powodu niezwiązanego z leczeniem pogorszenia klinicznego tocznia rumieniowatego układu. Ogółem MAV był dobrze tolerowany, ciężkie AEs występowały rzadko i nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa, niezabserwowanych w badaniu *EXPLORER-HCM*.

Wyniki przeprowadzonej analizy *interim* wskazywały na utrzymywanie się następujących efektów podczas długoterminowego leczenia MAV: korzyść w postaci zmniejszenia gradientu w LVOT, zmniejszenie nasilenia objawów, dobra tolerancja leczenia, poprawa czynności rozkurczowej LV oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej, pomimo odnotowanego spadku LVEF.

W ramach badania *EXPLORER-HCM* przeprowadzono badanie dodatkowe, w którym oceniano wpływ stosowanego leczenia na parametry oceniane w rezonansie magnetycznym serca (CMR). Analizowaną populację stanowiła podgrupa pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w takim badaniu, wyróżniona na etapie randomizacji. Po ukończeniu badania *EXPLORER-HCM* u tych chorych kontynuowano analizę parametrów ocenianych w CMR w analogicznym badaniu dodatkowym w ramach *MAVA-LTE*.

W doniesieniu konferencyjnym *Saberi 2023* przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej przeprowadzonej po 96 tygodniach leczenia w badaniu *MAVA-LTE*. Do próby kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 30-tygodniowe leczenie w badaniu *EXPLORER-HCM*, następnie po dowolnie długo trwającej

przerwie od leczenia MAV, pacjentów włączano do badania *MAVA-LTE*, gdzie chorzy rozpoczęli leczenie MAV od początkowej dawki 5 mg raz dziennie, z dopuszczalnym dostosowaniem dawkowania w 4., 8., 12. i 24. tygodniu badania. Liczebność populacji włączonej do badania dodatkowego CMR w ramach *MAVA-LTE* wynosiła 27 pacjentów (z 35 chorych, którzy brali udział w badaniu CMR w *EXPLORER-HCM*), w momencie przeprowadzonej analizy okres obserwacji równy 96 tygodni osiągnięto u 18 chorych (data odcięcia danych: 04.08.2022). Badanie CMR wykonywano wyjściowo oraz po 30 tygodniach leczenia w *EXPLORER-HCM* oraz po 24 i 96 tygodniach trwania badania *MAVA-LTE*.

W tabeli poniżej przedstawiono oceniane parametry, mierzone w CMR po 24 i 96 tygodniach leczenia w badaniu *MAVA-LTE* oraz średnie zmiany parametrów odnotowane w trakcie badania.

Tabela 29. Ocena parametrów ocenianych w CMR po 24 i 96 tygodniach leczenia MAV, kohorta *EXPLORER-LTE*; badanie *MAVA-LTE*, data odcięcia danych: 04.08.2022 (*Saberi 2023*).

Oceniany parametr	<i>EXPLORER-HCM</i>		<i>MAVA-LTE</i> (kohorta <i>EXPLORER-LTE</i>)	
	Wartość wyjściowa, średnia (SD), N = 27	Ocena po 24 tyg., średnia (SD), N = 18 ^{1,2}	Ocena po 96 tyg., średnia (SD), N = 18 ¹	Zmiana wartości po 96 tyg. względem 24 tyg., średnia (95% CI)
LVMI ³ [g/m ²]	97,9 (26,5)	77,8 (20,6)	71,1 (18,7)	-6,7 (-14,4; 1,1)
Maksymalna grubość ściany LV [mm]	18,7 (4,5)	16,8 (4,2)	16,0 (3,9)	-0,8 (-2,2; 0,6)
LVEDVI [ml/m ²]	68,0 (16,5)	63,3 (13,9)	61,5 (12,2)	-1,8 (-7,1; 3,4)
LVESVI [ml/m ²]	14,7 (5,1)	17,0 (4,9)	19,1 (6,2)	2,1 (-0,3; 4,4)
LVEF [%]	78,3 (5,6)	72,8 (6,8)	69,3 (6,1)	-3,5 (-7,0; -0,02)
MCF ⁴ [%]	59,4 (16,3)	64,8 (15,7)	65,2 (14,5)	0,4 (-5,3; 6,0)
Maksymalny LAVI [ml/m ²]	61,6 (24,8)	53,3 (18,0) [N=17] ⁵	49,6 (16,5)	-2,8 (-6,7; 1,0) [N=17] ⁵

1 dane dostępne dla 18 pacjentów, dla których do momentu przeprowadzenia analizy (data odcięcia danych: 04.08.2022) okres obserwacji w badaniu *MAVA-LTE* wynosił 96 tygodni;

2 po 24. tygodniu badania jeden pacjent zakończył leczenie i jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu dodatkowym CMR;

3 prawidłowe wartości dla LVMI: 56-90 g/m² dla mężczyzn i 47-77 g/m² dla kobiet;

4 MCF definiowano jako iloraz objętości wyrzutowej LV i objętości mięśnia sercowego;

5 brak danych dla jednego pacjenta.

LVMI - Indeks masy lewej komory (z ang. *Left Ventricular Mass Index*), LVEDVI – wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory (z ang. *Left Ventricular End-Diastolic Volume Index*), LVESVI – wskaźnik objętości końcowoskurczowej lewej komory (z ang. *Left Ventricular End-Systolic Volume Index*), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*), MCF – frakcja kurczliwa mięśnia serowego (z ang. *Myocardial Contractile Fraction*), LAVI – indeks objętości lewego przedsionka (z ang. *Left Atrial Volume Index*).

W ocenie czynności skurczowej LV wykorzystano dwa parametry: LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory) oraz MCF (frakcja kurczliwa mięśnia sercowego), czyli parametr odzwierciedlający zależność pomiędzy objętością wyrzutową serca oraz masą lewej komory, który może być lepszym wskaźnikiem czynności skurczowej LV u pacjentów z HCM. Odnotowano spadek średniej wartości LVEF w ocenianej populacji jednak przez cały okres obserwacji średnia wartość LVEF utrzymywała się w granicach normy (*EXPLORER-HCM*, wyjściowo: 78,3%, *MAVA-LTE*: po 24 tyg.: 72,8%, po 96 tyg.: 69,3%). W analizie MCF

średnia wartość wyjściowa (*EXPLORER-HCM*) wynosiła 59,4%, w trakcie badania *MAVA-LTE* odnotowano średnie wartości: 64,8% po 24 tyg. oraz 65,2% po 96 tyg. Ogółem, w badaniu zaobserwowano utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej lewej komory podczas długoterminowego leczenia MAV.

W analizowanej populacji średni wskaźnik masy lewej komory (LVMI) wynosił 97,9 g/m² wyjściowo (*EXPLORER-HCM*), następnie zmniejszył się do średniej wartości 77,8 g/m² po 24 tygodniach badania *MAVA-LTE* i 71,1 g/m² po 96 tygodniach *MAVA-LTE*. Podczas leczenia MAV odnotowano również stopniowe zmniejszenie średniej wartości parametru – maksymalna grubość ściany LV (*EXPLORER-HCM*: wyjściowo: 18,7 mm, *MAVA-LTE*: po 24 tyg.: 16,8 mm, po 96 tyg.: 16,0 mm). Wskazywało to na korzystny efekt w postaci zmniejszenia przerostu lewej komory serca występujący podczas terapii MAV. Wielkość zmiany odnotowanej w okresie pomiędzy badaniami CMR wykonanymi w trakcie badania *MAVA-LTE* była niewielka (spadek LVMI o 6,7 g/m², zmniejszenie maksymalnej grubości ściany LV o 0,8 mm). Jednak ocenę wpływu leczenia MAV na analizowane parametry może utrudniać fakt, że nie wykonano badania CMR przed rozpoczęciem leczenia w badaniu *MAVA-LTE*, a pierwszy dostępny wynik CMR z badania *MAVA-LTE* pochodzi z badania wykonanego po 24 tygodniach leczenia MAV.

Wśród pozostałych analizowanych parametrów podczas leczenia MAV odnotowano następujące zmiany: zmniejszenie średniej wartości wskaźnika objętości końcowoskurczowej LV (LVEDVI), niewielki wzrost średniego wskaźnika objętości końcowoskurczowej LV (LVESVI), niewielkie zmniejszenie średniej wartości indeksu objętości lewego przedsionka (LAVI).

Ogółem w przeprowadzonej analizie odnotowano korzystny wpływ długoterminowego leczenia MAV na przebudowę serca, zmniejszenie przerostu lewej komory oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej LV.

6 Mawakamten – badania bez randomizacji

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedną próbę bez randomizacji – badanie *PIONEER-HCM*, opisane w publikacji *Heitner 2019* oraz doniesieniu *Heitner 2018*. Badanie posiadało również fazę wydłużoną (*PIONEER-OLE*), opisaną w doniesieniach konferencyjnych *Wang 2019*, *Heitner 2019a* oraz *Masri 2023*. Badanie było prospektywną próbą kliniczną 2 fazy, prowadzoną bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej, której głównym celem była ocena wpływu terapii mawakamtenem na zmniejszenie wartości szczytowego LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym, w trakcie 12-tygodniowej terapii. Szczegóły odnośnie metodyki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka metodyki badania *PIONEER-HCM*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PIONEER-HCM</i> (<i>Heitner 2019</i>) NCT02842242	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AOTMiT: IID ▪ NICE: 6/8[^] 	16 tygodni (12 tyg. leczenia + 4 tyg. wymywania)	Tak	Kohorta A: 11 Kohorta B: 10	5 (USA)	MyoKardia

[^] 1. badanie wieloośrodkowe: tak; 2. cel (hipoteza) jasno określony: tak; 3. jasno sformułowane kryteria włączenia/wykluczenia: tak; 4. jasna definicja punktów końcowych: tak; 5. prospektywny charakter: tak; 6. rekrutacja konsekwentna: brak danych; 7. jasne przedstawienie wyników: tak; 8. analiza wyników w warstwach: nie.

Badanie przeprowadzono pomiędzy 7 października 2016 roku a 17 listopada 2017 roku, w 5 ośrodkach zlokalizowanych w USA. Badanie prowadzono bez zaślepienia, ale analizy statystyczne założonych punktów końcowych wykonywały niezależne od sponsora podmioty, a niezależna komisja monitorowała sygnały bezpieczeństwa pojawiające się w badaniu. Próbę sponsorowała firma MyoKardia. Leczenie w ramach badania zaplanowano na 12 tygodni, po których następowała 4-tygodniowa faza po leczeniu (*posttreatment phase*, faza wymywania) i w tygodniu 16 następowała końcowa ocena pacjenta w ramach badania. Po zakończeniu badania, pacjenci otrzymywali możliwość uczestniczenia w fazie wydłużonej, w ramach której prowadzono ocenę bezpieczeństwa. Badanie było próbą dobrej jakości, uzyskując 6/8 punktów w skali NICE.

W ramach badania oceniano 2 sekwencyjne kohorty pacjentów, oznaczone jako „A” oraz „B”. Kohorta A została zaprojektowana w celu oceny zakładanego efektu mawakamtenu – redukcji kurczliwości lewej komory (uzyskanie docelowej redukcji LVEF o 15%-20%) oraz w celu scharakteryzowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki zastosowanej dawki leku. Kohorta B została zaprojektowana w celu oceny odpowiedzi na leczenie przy niższym stężeniu ocenianego leku, i pacjenci otrzymujący wcześniej beta-

blokerzy mogli kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce). W ramach kohorty A uwzględniono 11 chorych, natomiast w ramach kohorty B – 10 pacjentów. Szczegółowy opis interwencji zastosowanej w badaniu podano w osobnym rozdziale poświęconym charakterystyce procedur badania *PIONEER-HCM*.

Głównym punktem końcowym badania była powysiłkowa zmiana gradientu drogi odpływu lewej komory serca (LVOT, ang. *left ventricular outflow tract*) po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowej. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów uzyskujących powysiłkowy gradient LVOT <30 mmHg, zmianę numerycznej oceny stopnia duszności (NRS, ang. *numerical rating scale*), zmianę szczytowego zużycia tlenu (pVO_2), zmianę stosunku VE/VCO₂, zmiany gradientu LVOT mierzonego w spoczynku lub po próbie Valsalvy, zmiany w spoczynkowej LVEF oraz jej odwracalność w trakcie 4-tygodniowego okresu po zakończeniu leczenia. W ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniono zmiany w objawach określonych w klasyfikacji NYHA, a także zmiany wyniku skali KCCQ OS oraz zmiany stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w osoczu.

W badaniu wykonano ocenę mocy statystycznej próby – przyjęto, że uwzględnienie 10 chorych pozwoli z mocą statystyczną 80% wykryć zmniejszenie od wartości wyjściowej o 30 mmHg w powysiłkowym gradientie LVOT, oraz z mocą powyżej 99% zmniejszenie o 50 mmHg. Oszacowanie to wykonano przy założeniu jednostronnego poziomu istotności 0,05 oraz odchylenia standardowego dla ocenianego efektu rzędu 35 mmHg. Ocenę istotności zmiany gradientu LVOT testowano przy pomocy testu Wilcoxon, przyjmując poziom istotności $p = 0,05$. Punkty końcowe podsumowano również opisowo, prezentując średnie, odchylenia standardowe, a także 95% przedziały ufności. Pacjentów bez wyniku wyjściowego lub wyniku po 12 tygodniach terapii wykluczano z obliczeń zmian – nie wprowadzono imputacji brakujących danych.

Ogółem, ocenie możliwości uczestnictwa w badaniu poddano łącznie 25 osób – 4 (16%) osoby nie spełniły kryteriów włączenia, więc ostatecznie uwzględniono 21 osób: 11 w kohorcie A oraz 10 w kohorcie B. Badanie ukończyło planowo 20/21 (95,2%) chorych – 1 (4,8%) pacjent zakończył badanie przed 4 tygodniem z powodu wystąpienia ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli uwzględniani w ocenie głównego i dodatkowych punktów końcowych, ale 2 (18,2%) pacjentów w kohorcie A oraz 1 (10,0%) w kohorcie B mieli wyniki oceny powysiłkowego gradientu LVOT, których nie dało się wykorzystać w analizie (1 chory nie był w stanie poprawnie wykonać wymaganych ćwiczeń wyjściowo z powodu stanu psychicznego, natomiast 2 pacjentów miało pomiar

sygnału w analizie dopplerowskiej nie pozwalający technicznie na wiarygodną ocenę). Szczegóły odnośnie przepływu pacjentów badaniu *PIONEER-HCM* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu *PIONEER-HCM*.

Etap badania	Kohorta A	Kohorta B
Ocena spełnienia kryteriów włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 25 ▪ Wykluczeni pacjenci: 4 (16%), po 2 (8%) w każdej z kohort 	
Sekwencyjne (najpierw włączenie pacjentów do kohorty A, potem do kohorty B) przydzielenie pacjentów	11	10
Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)
Zakończenie leczenia z powodu SAEs przed 4 tygodniem badania	1 (9,1%)	0 (0%)
Pacjenci uwzględnieni w głównej analizie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 8: 3 wykluczono z uwagi na zakończenie leczenia z powodu SAEs (1 chory), brakujące dane (1 chory) oraz dane sprawiające problemy natury technicznej w analizie (1 chory) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 9: 1 chory wykluczony z uwagi na dane sprawiające problemy natury technicznej w analizie (1 chory)

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów, które stosowano przy selekcji osób do badania *PIONEER-HCM*.

Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu *PIONEER-HCM*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci niezależnie od płci, w wieku 18-70 lat ▪ Diagnoza HCM na podstawie obecności przerostu lewej komory serca (grubość ściany lewej komory ≥ 15 mm [≥ 13 mm u pacjentów z rodzinnym HCM w wywiadzie]) ▪ Zwężenie drogi odpływu lewej komory serca (LVOT): spoczynkowy gradient LVOT ≥ 30 mmHg oraz powysiłkowy gradient LVOT ≥ 50 mmHg ▪ Klasa funkcjonowania według NYHA II lub III, wynikająca (w ocenie badaczy) ze zwężenia LVOT ▪ Wskaźnik masy ciała (BMI) 18-37 kg/m² na wizycie skryningowej (obliczany metodą stosowaną w danym ośrodku) ▪ Parametry laboratoryjne wykorzystywane w monitorowaniu bezpieczeństwa (chemiczne, hematologiczne, parametry układu moczowego) w granicach normy na wizycie skryningowej, lub poza granicami normy w przypadku spełnienia obu poniższych warunków: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omdlenia w związku z wysiłkiem fizycznym w ciągu uprzednich 6 miesięcy ▪ Obecność jakichkolwiek czynników zdrowotnych uniemożliwiających wysiłek fizyczny wymagany w teście wysiłkowym ▪ Utrzymująca się tachykardia komorowa ▪ Upośledzenie czynności skurczowej lewej komory (LVEF <45%) ▪ Utrzymujące się migotanie przedsionków lub migotanie przedsionków w trakcie skryningu ▪ Napadowe migotanie przedsionków (ang. <i>paroxysmal atrial fibrillation</i>) z udokumentowanym tętnem spoczynkowym >100 uderzeń/min w ciągu roku przed skryningiem ▪ Zwężająca choroba wieńcowa w wywiadzie (zmniejszenie o >70% światła ≥ 1 naczynia wieńcowego) ▪ Nadwrażliwość mawakamten lub którykolwiek ze składników stosowanego preparatu ▪ Aktywne zakażenia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uznania odstępstwa za nieistotne klinicznie przez badaczy; • w przypadku odstępstwa od normy wyniku testu wątrobowego: wynik w granicy $<1,5 \times \text{GGN}$ ▪ LVEF $\geq 55\%$ na wizycie skryningowej, w ocenie badacza wykonanej w danym ośrodku ▪ Możliwość przeprowadzenia (w ocenie badacza) wiarygodnego badania echokardiograficznego ▪ Możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu i przestrzeganie zasad prowadzenia badania, określonych protokołem ▪ Możliwość przeprowadzenia oceny duszności (NRS) ▪ Wyrażenie zgody i konieczność powstrzymania się od stosunków seksualnych, lub stosowania uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania i do 3 miesięcy po jego zakończeniu (zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn) ▪ W przypadku kobiet – brak ciąży lub karmienia piersią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odstęp QTc wyznaczony formułą Friderica >500 ms, lub inne zaburzenia w EKG stanowiące w ocenie badaczy czynnik ryzyka uniemożliwiający bezpieczny udział pacjenta w badaniu ▪ Zwężenie aorty lub podzastawkowe zwężenie aorty ▪ Jakiegokolwiek nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> >5 lat przed skryningiem, lub usuniętego chirurgicznie nieczerniakowego raka skóry >2 lat przed skryningiem ▪ Dodatni wynik zakażenia wirusem HIV, HCV, lub HBV ▪ Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków ▪ Jakiegokolwiek schorzenia w wywiadzie lub stany medyczne, które w opinii badaczy wykluczały bezpieczny udział pacjentów w badaniu, lub prawidłowy przebieg badania ▪ Stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leku w ciągu 30 dni (lub 5 okresów półtrwania takiego leku, którekolwiek dłuższe) przed skryningiem, lub stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnego urządzenia w trakcie badania ▪ Używanie produktów zawierających nikotynę lub tytoń w stopniu równoważnym paleniu >10 papierosów dziennie ▪ Wcześniejsze stosowanie terapii kardiotoksycznej (np. dokсорubicyna), lub obecne leczenie preparatami przeciw arytmii o inotropowo ujemnym działaniu (np. flekainid, propafenon) ▪ Brak możliwości przestrzegania wymagań badania, w tym odpowiedniej liczby wizyt w danym ośrodku ▪ Zatrudnienie w firmie MyoKardia, lub krewni takich osób, lub badacze zaangażowani bezpośrednio w prowadzenie badania i ich krewni ▪ Wykluczenie z kohorty A: pacjenci w opinii badaczy wymagający stosowania beta blokerów, blokerów kanału wapniowego lub dizopiramidu – pacjenci, u których możliwe było bezpieczne wycofanie tego leczenia byli kwalifikowani do kohorty A, pod warunkiem zakończenia leczenia na 14 dni przed wizytą skryningową ▪ Wykluczenie z kohorty B: pacjenci w opinii badaczy wymagający stosowania blokerów kanału wapniowego lub dizopiramidu – pacjenci, u których możliwe było bezpieczne wycofanie tego leczenia byli kwalifikowani do kohorty B, pod warunkiem zakończenia leczenia na 14 dni przed wizytą skryningową

W badaniu *PIONEER-HCM* uwzględniono kobiety i mężczyzn w wieku 18-70 lat, u których zdiagnozowano kardiomiopatię przerostową (HCM) zawężającą drogę odpływu z lewej komory serca (LVOT) – na podstawie grubości ściany lewej komory (≥ 15 mm lub ≥ 13 mm u chorych z przypadkami tej choroby w wywiadzie rodzinnym) oraz na podstawie wartości gradientu LVOT (spoczynkowego ≥ 30 mmHg oraz powysiłkowego ≥ 50 mmHg). Wymagano również, by pacjenci klasyfikowani do badania posiadali ocenę funkcjonalną według NYHA II lub III stopnia, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$, a także wskaźnik masy ciała (BMI) 18-37 kg/m². Kwalifikowani do badania pacjenci musieli mieć odpowiednie wyniki

badan laboratoryjnych oraz ogólnie być w kondycji pozwalającej na bezpieczny udział w badaniu, a także być w stanie przestrzegać warunków protokołu badania oraz być w stanie wykonać ćwiczenia fizyczne niezbędne do przeprowadzenia testu wysiłkowego. Kobiety biorące udział w badaniu nie mogły być w ciąży lub karmić piersią, a osoby aktywnie seksualnie (niezależnie od płci) musiały powstrzymać się od stosunków seksualnych, lub stosować uznaną metodę antykoncepcji do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia w ramach badania.

Z badania wykluczono osoby z historią omdleń podczas wysiłku fizycznego w wywiadzie oraz ogólnie wszystkie osoby z przeciwwskazaniami do wykonania testu wysiłkowego. Nie włączono też chorych z utrzymującą się tachykardią komorową, upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory serca (LVEF <45%), oraz chorych z zawężającą chorobą wieńcową w wywiadzie (przynajmniej 1 naczynie wieńcowe ze zmniejszeniem światła naczynia o >70%). W badaniu nie włączano pacjentów z utrzymującym się migotaniem przedsionków w wywiadzie, lub z obecnym migotaniem przedsionków w trakcie skryningu – wykluczono także pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków, z udokumentowanym tętnem spoczynkowym >100 uderzeń/min w ciągu roku przed skryningiem. W badaniu wykluczano osoby z zaburzeniami badań kardiologicznych, które w ocenie badaczy mogły zaburzać bezpieczny i wiarygodny udział pacjentów w badaniu, wykluczono również pacjentów z zwężeniem aorty lub podzastawkowym zwężeniem aorty, a także pacjentów z nowotworami, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ oraz usuniętego nieczerniakowego raka skóry. Pacjenci klasyfikowani do badania nie mogli mieć żadnych aktywnych zakażeń, nie włączono również pacjentów zakażonych wirusami HIV, HCV lub HBV. Ponadto, w badaniu nie uwzględniono chorych uczulonych na oceniany lek, lub którykolwiek ze składników stosowanego preparatu, osoby uzależnione od alkoholu lub narkotyków, pacjentów stosujących produkty tytoniowe w dużej ilości (równoważne wypalaniu >10 papierosów dziennie), a także pacjentów z jakiegokolwiek przyczyn niezdolnych do przestrzegania warunków protokołu badania. Z badania wykluczono również chorych stosujących eksperymentalne leczenie lub urządzenia medyczne, a także pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie kardi toksyczne (np. doksorubicynę), lub stosujący obecnie leczenie przeciw arytmii o inotropowo ujemnym działaniu (flekainid, propafenon).

Autorzy przedstawili również osobne kryteria wykluczenia do poszczególnych kohort badania. W kohorcie A wykluczono pacjentów, którzy musieli stosować leczenie beta-blokerami, blokerami kanału wapniowego lub dizopiramidem – wymogiem uwzględnienia w tej kohorcie było zakończenie leczenia tymi preparatami na 14 dni przed rozpoczęciem badania. Podobnie, w kohorcie B wykluczano pacjentów, którzy nie mogli zakończyć leczenia blokerami kanału wapniowego lub dizopiramidem (w kohorcie tej pacjenci kontynuowali leczenie beta-blokerami).

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu *PIONEER-HCM*.

Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w kohortach ocenianych w ramach badania *PIONEER-HCM*.

Charakterystyka	Kohorta A	Kohorta B
Wiek, średnia (zakres) [lata]	56 (22-70)	58 (26-67)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	29,7 (4,1)	32,3 (5,4)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]	76 (10)	62 (8)
Płeć		
Płeć: Mężczyźni, n/N (%)	7/11 (63,6%)	5/10 (50,0%)
Płeć: Kobiety, n/N (%)	4/11 (36,4%)	5/10 (50,0%)
Ciśnienie tętnicze krwi		
Ciśnienie tętnicze krwi: Skurczowe, średnia (SD) [mmHg]	136 (13)	132 (14)
Ciśnienie tętnicze krwi: Rozkurczowe, średnia (SD) [mmHg]	75 (8)	77 (15)
Kategoria NYHA		
Kategoria NYHA: II, n/N (%)	7*/11 (64,0%)	5*/10 (50,0%)
Kategoria NYHA: III, n/N (%)	4*/11 (36,0%)	5*/10 (50,0%)
Towarzysząca terapia oHCM		
Towarzysząca terapia oHCM: Beta-blokery, n/N (%)	9/11 (81,8%)	9/10 (90,0%)
Towarzysząca terapia oHCM: Blokery kanału wapniowego, n/N (%)	1/11 (9,1%)	0/10 (0,0%)
Towarzysząca terapia oHCM: dizopiramid, n/N (%)	5/11 (45,5%)	0/10 (0,0%)
Parametry EKG		
Parametry EKG: Grubość przegrody międzykomorowej, średnia (SD) [cm]	1,7 (0,2)	1,5 (0,2)
Parametry EKG: Ruch systoliczny przedniego płata zastawki mitralnej, n/N (%)	11/11 (100,0%)	9/10 (90,0%)

Charakterystyka	Kohorta A	Kohorta B
Parametry EKG: Wskaźnik objętości lewego przedsionka, średnia (SD) [ml/m ²]	30 (10)	41 (20)
Parametry EKG: Niedomykalność zastawki mitralnej, n/N (%)	11/11 (100,0%)	10/10 (100,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu kohortach uwzględniono chorych w średnim wieku około 56-58 lat (ogólnie zakres wieku wynosił od 22 do 70 lat), przy czym w kohorcie A większość uwzględnionych chorych stanowili mężczyźni (63,6%), natomiast w kohorcie B rozkład płci był równomierny (ogółem, w badaniu uwzględniono 12 mężczyzn oraz 9 kobiet). W kohorcie A pacjenci mieli wyraźnie mniejsze BMI niż pacjenci w kohorcie B (29,7 vs 32,3 kg/m²), z kolei chorzy w kohorcie B wykazywali się niższym tętnem spoczynkowym w porównaniu z pacjentami uwzględnionymi w kohorcie A (62 vs 76 uderzeń/minutę). W obu kohortach ciśnienie tętnicze krwi było zbliżone, wynosząc średnio 136/75 w kohorcie A oraz 132/77 w kohorcie B. W ramach kohorty A uwzględniono więcej pacjentów klasyfikowanych w klasie II NYHA (64%), podczas gdy w kohorcie B udział pacjentów z klasą II oraz III był równy (50%). Znaczna większość pacjentów otrzymywała wyjściowo beta-blokery: 81,8% w kohorcie A oraz 90,0% w kohorcie B, przy czym w kohorcie B było to jedyne stosowane leczenie dodatkowe; pacjenci z kohorty A otrzymali dodatkowo blokery kanału wapniowego (9,1%) oraz dizopiramid (45,5%).

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli niedomykalność zastawki mitralnej, natomiast wszyscy chorzy z kohorty A oraz 90% chorych z kohorty B miał objaw ruchu systolicznego przedniego płata zastawki mitralnej. Wyjściowa grubość przegrody międzykomorowej była zbliżona w obu kohortach (1,7 cm vs 1,5 cm, kohorta A vs kohorta B), natomiast wskaźnik objętości lewego przedsionka był niższy w kohorcie A (30 vs 41 ml/m²).

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej podsumowano procedury stosowane w ramach badania *PIONEER-HCM*. Ogółem, wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali lek mawakamten, w dawkowaniu zależnym od kohorty, do której zostali przypisani. Lek podawano doustnie w postaci tabletek podawanych raz dziennie, przez 12 tygodni. Po okresie leczenia następował 4-tygodniowy okres wymywania (ang. *wash-out*), w którym pacjenci nie otrzymywali ocenianej interwencji, po czym następowała końcowa ocena w 16 tygodniu. Badanie prowadzono bez zaślepienia – pacjenci byli świadomi otrzymywanej interwencji.

Tabela 34. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *PIONEER-HCM*.

Charakterystyka procedur	Kohorta A	Kohorta B
Stosowane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mawakamten (Camzyos) stosowany w dawkach 2, 5, 10, 15 lub 20 mg ▪ Lek administrowano w postaci doustnych tabletek, raz dziennie; stosowano 4 rodzaje tabletek: 2 mg, 5 mg, 10 mg oraz 20 mg ▪ Leczenie prowadzono przez 12 tygodni, po których następował 4-tygodniowy okres wymywania ▪ W badaniu nie zastosowano zaślepienia 	
Dawka startowa leku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z masą ciała ≤60 kg: 10 mg ▪ Pacjenci z masą ciała >60 kg: 15 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wszyscy pacjenci: 2 mg
Algorytm dostosowywania dawki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość dostosowania dawki w 4 tygodniu badania ▪ Dostosowanie dawki w zależności od docelowego zmniejszenia LVEF od wartości wyjściowej (15%-20%) ▪ Pacjenci mogli otrzymywać maksymalnie 20 mg leku ▪ Możliwość czasowego lub całkowitego wstrzymania leczenia w przypadku wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość zwiększenia dawki w 4 tygodniu badania ▪ Zwiększenie dawki do 5 mg w przypadku braku zmniejszenia o >50% w porównaniu z wartością wyjściową gradientu w LVOT (mierzonego w spoczynku) ▪ Pacjenci mogli otrzymywać maksymalnie 5 mg leku ▪ Możliwość czasowego lub całkowitego wstrzymania leczenia w przypadku wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki blokujące kanał wapniowy, beta-blokery oraz dizopiramid były wycofywane na przynajmniej 14 dni przed pierwszą dawką mawakamtenu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci otrzymujący wcześniej beta-blokery mogli kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce)
Ocena punktów końcowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentów oceniano na cotygodniowych wizytach przez 8 tygodni, następnie w 12 tygodniu na wizycie na zakończenie leczenia, potem w ciągu 4-tygodniowego okresu wymywania oraz na wizycie końcowej w 16 tygodniu ▪ Spoczynkowe badanie echokardiograficzne prowadzono na każdej wizycie, natomiast wysiłkowe – w 1 dniu badania, w 4 tygodniu, a następnie w 12 tygodniu i na końcu badania w 16 tygodniu ▪ Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa (CPET) była wykonywana w 1 dniu badania, a także w 12 tygodniu, w celu oceny szczytowego zużycia tlenu (pVO₂), efektywności wentylacji (VE/VCO₂) i innych parametrów sercowo-oddechowych 	

W ramach badania oceniano 2 sekwencyjne kohorty pacjentów, oznaczone jako „A” oraz „B”. Każda sekwencja leczenia obejmowała 12 tygodni leczenia mawakamtenem, oraz 4-tygodniową fazę po leczeniu (*posttreatment phase*). Kohorta A została zaprojektowana w celu oceny zakładanego efektu mawakamtenu – redukcji kurczliwości lewej komory (uzyskanie docelowej redukcji LVEF o 15%-20%), oraz w celu scharakteryzowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki zastosowanej dawki leku (dawka początkowa 10 mg/dzień dla pacjentów z masą ciała 60 kg lub mniej oraz 15 mg/dzień dla pacjentów z masą ciała >60 kg). Lek mógł być wstrzymywany a dawkowanie modyfikowane w zależności od obserwowanych zmian LVEF w 4 tygodniu, lub pojawienia się zdarzeń niepożądanych (pacjentów monitorowano cotygodniowo). W ramach kohorty A, leki blokujące kanał wapniowy, beta-blokery oraz dizopiramid były wycofywane na przynajmniej 14 dni przed pierwszą dawką mawakamtenu. Kohorta B została zaprojektowana w celu oceny odpowiedzi na leczenie przy niższym stężeniu ocenianego leku, i pacjenci

otrzymujący wcześniej beta-blokery mogli kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce). Dawka początkowa mawakamtenu w kohorcie B wynosiła 2 mg/dzień dla wszystkich pacjentów; dawkę zwiększono do 5 mg/dzień na końcu 4 tygodnia, jeśli obserwowano zmniejszenie spoczynkowego gradientu LVOT o mniej niż <50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentów oceniano na cotygodniowych wizytach przez 8 tygodni, a następnie w tygodniu 12 (na końcu leczenia), w trakcie 4-tygodniowego okresu bez leczenia i w 16 tygodniu na końcu badania. Monitorowano status kliniczny pacjenta (badanie fizykalne, parametry życiowe, klasyfikację NYHA, wskaźnik duszności NRS, wynik KCCQ OS), a także prowadzono kompleksowe badania laboratoryjne, oceniano farmakokinetykę leczenia, a także wykonywano badania genetyczne (profil HCM, polimorfizm CYP2C19). Na wizytach prowadzono również badania EKG i echokardiograficzne, a także prowadzono ciągły monitoring tętna. Dodatkowo, wykonywano badania wysiłkowe 1 dnia oraz po 12 tygodniach leczenia, w celu oceny parametrów sercowo-oddechowych.

6.4 Skuteczność kliniczna

W kohorcie A 4 (36,4%) pacjentów rozpoczęło leczenie MAV w dawce 15 mg/dzień i kontynuowało leczenie w takiej dawce do 12 tygodnia, natomiast 1 (9,0%) pacjent rozpoczął leczenie w dawce 10 mg i kontynuował leczenie w tej dawce bez zmian w trakcie badania. Jeden (9,0%) pacjent z tej kohorty przerwał leczenie przed 4 tygodniem, natomiast u pozostałych 5 (45,5%) chorych odnotowano łącznie 6 modyfikacji dawki MAV (3 przypadki zwiększenia oraz 3 przypadki zmniejszenia). Ogółem, mediana dawki MAV w 12 tygodniu leczenia wynosiła 15 mg/dzień (zakres: 10-20 mg/dzień). W kohorcie B wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie MAV w dawce 2 mg/dzień, i u wszystkich dawkę zwiększono do 5 mg/dzień po 4 tygodniach leczenia.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki skuteczności klinicznej badania *PIONEER-HCM*, ocena MAV w dwóch kohortach (A oraz B).

Punkt końcowy	Kohorta A (n = 11)		Kohorta B (n = 10)	
	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)
Główny punkt końcowy				
Zmiana gradientu LVOT mierzona po wysiłku, [mmHg]	103 (50) n = 9	-89,5 (-138,3;-40,7) n = 8	86 (43) n = 9	-25,0 (-47,1;-3,0) n = 9
Dodatkowe punkty końcowe				
Uzyskanie gradientu LVOT <30 mmHg, n (%)	-	8 (72,3%)	-	0 (0%)
Zmiana gradientu LVOT mierzona w spoczynku, [mmHg]	60 (28)	-47,8 (-72,2;-23,4) n = 10	86 (63)	-48,5 (-82,8;-14,1)
Zmiana gradientu LVOT mierzona po próbie Valsalvy, [mmHg]	97 (32)	-84,7 (-113,8;-55,7) n = 10	100 (65)	-47,1 (-82,1;-12,1)
Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) [%]	70 (7)	-14,6 (-23,1;-6,2) n = 10	75 (5)	-5,5 (-9,8;-1,2)
pVO ₂ [ml/kg/min]	20,7 (7,4)	3,5 (1,2; 5,9) n = 10	19,4 (4,6)	1,7 (0,03; 3,3)
VE/VCO ₂	32,2 (5,4)	-2,2 (-6,1; 1,7) n = 10	32,3 (4,4)	-2,5 (-4,3;-0,7)
Numeryczna ocena stopnia duszności NRS (z ang. <i>numerical rating scale</i>)	4,9 (1,6)	-3,1 (-4,1;-2,1) n = 10	4,0 (2,6)	-3,0 (-5,0;-1,0)
Eksploracyjne punkty końcowe				
Zmiana klasyfikacji NYHA	2,4 (0,5)	-0,9 (-1,4;-0,4) n = 10	2,5 (0,5)	-1,0 (-1,3;-0,7)

Punkt końcowy	Kohorta A (n = 11)		Kohorta B (n = 10)	
	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)
Zmiana wyniku KCCQ OS	65 (16)	14,4 (7,3; 21,5) n = 10	61 (26)	16,0 (0,3; 31,6)
Mediana zmiany NT-proBNP, pg/ml	930 (647)	-425 (IQR:-748;-68) n = 10	1834 (3209) n = 9	-81 (IQR:-637;-16) n = 9
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	136 (13)	-6,5 (-16,8; 3,8) n = 10	132 (14)	-9,2 (-19,7; 1,3)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	75 (8)	8,8 (-0,1; 17,7) n = 10	77 (15)	1,2 (-7,5; 9,9)
Dodatkowe punkty końcowe raportowane w doniesieniu Heitner 2018				
Prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E') mierzona od strony bocznej (<i>lateral</i>) [cm/s]	6,9 (1,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 8,7 (1,6) ▪ Zmiana (SD): 1,6 (1,9), p = 0,027 (n = 9) 	5,9 (0,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 6,1 (2,1) ▪ Zmiana (SD): 0,3 (2,2), p = 0,719
Prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E') mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>) [cm/s]	5,4 (1,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 6,3 (1,5) ▪ Zmiana (SD): 0,4 (1,3) p = 0,297 (n = 8) 	4,7 (1,4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 4,0 (0,7) ▪ Zmiana (SD): -0,7 (1,4), p = 0,242
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony bocznej, (<i>lateral</i>)	12,9 (3,3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 9,1 (2,2) ▪ Zmiana (SD): -3,6 (3,7) p = 0,031 (n = 8) 	13,9 (3,3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 12,6 (4,1) ▪ Zmiana (SD): -1,3 (4,6), p = 0,432
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>)	17 (6,9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 12,0 (2,6) ▪ Zmiana (SD): -2,3 (3,9) p = 0,055 (n = 8) 	19 (6,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 18,0 (4,4) ▪ Zmiana (SD): -0,4 (5,4), p = 0,999
Objętość rozkurczowa lewej komory serca LVEDV [ml]	82 (24)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 97 (24) ▪ Zmiana (SD): 16 (21) p = 0,027 (n = 8) 	95 (15)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 101 (25) ▪ Zmiana (SD): 6 (18), p = 0,492
Wskaźnik objętości lewego przedsionka LAVI [ml/m ²]	30 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 31 (8) ▪ Zmiana (SD): 1 (7) p = 0,476 (n = 10) 	41 (20)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość końcowa: 35 (12) ▪ Zmiana (SD): -6 (12), p = 0,322

Parametry hemodynamiczne – zmiana gradientu drogi odpływu lewej komory (LVOT)

Zmiana gradientu LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym była głównym punktem końcowym badania *PIONEER-HCM*. Wartość tego parametru wynosiła wyjściowo 103 (SD: 50) mmHg, natomiast po 12 tygodniach leczenia wyniosła 19 mmHg (SD: 13); świadczyło to o średniej zmianie -89,5 (95% CI: -138,3;

-40,7) mmHg i była to zmiana istotna statystycznie ($p = 0,008$), wskazująca na poprawę parametrów hemodynamicznych. W kohorcie B również obserwowano istotną statystycznie poprawę gradientu w LVOT, ale wielkość zmiany była wyraźnie niższa niż w kohorcie A: -25,0 (95% CI: -47,1; -3,0) mmHg, $p = 0,004$. W obu kohortach obserwowano również istotną poprawę gradientu LVOT mierzonego w spoczynku, a także po wykonaniu próby Valsalvy.

Ogółem, w kohorcie A po 12 tygodniach leczenia 8/11 (72,3%) chorych uzyskiwało wartość gradientu w LVOT poniżej 30 mmHg, a więc poniżej progu definiującego zawężenie hemodynamiczne odpływu krwi z lewej komory w przebiegu kardiomiopatii przerostowej. W kohorcie B żaden z pacjentów nie uzyskał takiej wartości.

Po zaprzestaniu leczenia obserwowano powrót objawów zawężenia LVOT do wartości wyjściowych (ocena w 16 tygodniu).

Zmiana spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

Podczas leczenia MAV obserwowano spadek spoczynkowej LVEF, który wyniósł -14,6 (95% CI: -23,1; -6,2) punktów procentowych w kohorcie A, oraz -5,5 (95% CI: -9,8; -1,2) punktów procentowych w kohorcie B – wyniki te były istotne statystycznie. Wartość LVEF wracała do obserwowanej wyjściowo po zaprzestaniu leczenia (ocena w 16 tygodniu, po 4 tygodniach od zakończenia leczenia).

Wydolność wysiłkowa – zmiana szczytowego zużycia tlenu (pVO_2)

W obu kohortach w trakcie leczenia MAV odnotowano poprawę (zwiększenie) szczytowego zużycia tlenu – zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły 3,5 (95% CI: 1,2; 5,9) ml/kg/min w kohorcie A oraz 1,7 ml/kg/min (95% CI: 0,03; 3,3) w kohorcie B, i w obu przypadkach wynik świadczył o istotnej statystycznie zmianie.

Wydolność wysiłkowa – zmiana stosunku wentylacji minutowej/zawartości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO_2)

W obu rozpatrywanych kohortach obserwowano liczbową poprawę (zmniejszenie wartości) ocenianego parametru VE/VCO_2 (z ang. *volume expired/carbon dioxide production slope*), ale wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w kohorcie B. Zmiana stosunku VE/VCO_2 w kohorcie A wyniosła -2,2 (95% CI: -6,1; 1,7), natomiast w kohorcie B: -2,5 (95% CI: -4,3; -0,7). Parametr VE/VCO_2 jest niezależnym silniejszym niż VO_2 predyktorem ryzyka śmiertelności, hospitalizacji i innych niekorzystnych zdarzeń (wartość prawidłowa wynosi poniżej 30).

Zmiana punktacji duszności NRS

W obu kohortach obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę stopnia duszności (pomiar w skali od 1 do 10, wyższy wynik oznacza większą ciężkość duszności, MCID ≥ 1), a jej wielkość była zbliżona i wyniosła -3,1 (95% CI: -4,1; -2,1) w kohorcie A oraz -3,0 (95% CI: -5,0; -1,0) w kohorcie B.

Eksploracyjne punkty końcowe

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych, w badaniu odnotowano istotne zmniejszenie **objawów w klasyfikacji NYHA** w obu ocenianych kohortach – wynik klasyfikacji zmniejszył się średnio o -0,9 (95% CI: -1,4; -0,4) w kohorcie A oraz o -1,0 (95% CI: -1,3; -0,7) w kohorcie B. W obrębie kohorty A obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie zmianę wyniku **skali jakości życia KCCQ OS** (zakres od 0 do 100; wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia; MCID ≥ 6), 14,4 (95% CI: 7,3; 21,5), podobnie w kohorcie B: 16,0 (95% CI: 0,3; 31,6). W obu kohortach odnotowano istotne zmniejszenie **markera niewydolności serca NT-proBNP**, przy czym wielkość efektu była znacznie większa w kohorcie A: mediana zmiany wyniosła w niej -425 pg/ml (IQR: -748; -68), natomiast mediana zmiany w kohorcie B wynosiła -81 pg/ml (IQR: -637; -16). Zmiany ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego nie były istotne w obu rozpatrywanych kohortach i wynosiły odpowiednio dla ciśnienia skurczowego krwi -6,5 mmHg (95% CI: -16,8; 3,8) w kohorcie A oraz -9,2 mmHg (95% CI: -19,7; 1,3) w kohorcie B, oraz 8,8 mmHg (95% CI: -0,1; 17,7) vs 1,2 mmHg (95% CI: -7,5; 9,9) dla ciśnienia rozkurczowego.

Dodatkowe punkty końcowe raportowane w doniesieniu *Heitner 2018*

W doniesieniu *Heitner 2018* odnaleziono dodatkowe wyniki, nie raportowane w głównej publikacji do badania (*Heitner 2019*): informacje o prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (E'), mierzonej od strony bocznej (*lateral*) ściany lewej komory serca, lub od strony przegrody (*septal*), stosunek prędkości napływu mitralnego (E) do E' (wyniki osobno dla dwóch wspomnianych pomiarów E'), ocenę objętości rozkurczowej lewej komory oraz wskaźnika objętości lewego przedsionka (LAVI). Obserwowano liczbową poprawę tych parametrów w obu kohortach, ale jedynie w kohorcie A niektóre z tych zmian były znamienne statystycznie: wartość E' mierzonej od strony bocznej (zmiana 1,6 [SD: 1,9] cm/s, $p = 0,027$), stosunek E/ E' mierzonej od strony bocznej (zmiana -3,6 [SD: 3,7], $p = 0,055$), oraz zmiana w objętości skurczowej lewej komory serca (16 [SD: 21] ml, $p = 0,027$).

Wyniki uwzględniające 4-tygodniowy okres wmywania leku

Autorzy badania *PIONEER-HCM* przedstawili również zmianę wybranych punktów końcowych w 16 tygodniu badania, czyli po 4 tygodniach od wycofania leczenia MAV. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki skuteczności klinicznej badania *PIONEER-HCM* do 16 tygodnia, ocena MAV w dwóch kohortach (A oraz B).

Punkt końcowy	Kohorta A (n = 11)		Kohorta B (n = 10)	
	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 16 tyg. (95% CI)	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 16 tyg. (95% CI)
Zmiana gradientu LVOT mierzona po wysiłku [mmHg]	103 (50) n = 9	-45,1 (-91,2; 1,0) n = 8	86 (43) n = 9	-3,5 (-27,5; 20,5) n = 9
Zmiana gradientu LVOT mierzona w spoczynku [mmHg]	60 (28)	-29,5 (-63,1; 4,2) n = 10	86 (63)	-9,1 (-30,0; 11,7)
Zmiana gradientu LVOT mierzona po próbie Valsalvy [mmHg]	97 (32)	-60,6 (-91,8; -29,4) n = 10	100 (65)	-9,5 (-38,5; 19,6)
Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) [%]	70 (7)	-6,2 (-12,2; -0,2) n = 10	75 (5)	-2,8 (-7,5; 2,0)
Zmiana klasyfikacji NYHA	2,4 (0,5)	-0,4 (-1,0; 0,2) n = 10	2,5 (0,5)	-0,4 (-0,8; -0,03)
Zmiana wyniku KCCQ OS	65 (16)	10,5 (-3,6; 24,6) n = 10	61 (26)	6,1 (-4,3; 16,4)
Numeryczna ocena stopnia duszności NRS (z ang. <i>numerical rating scale</i>)	4,9 (1,6)	-2,2 (-4,6; 0,2) n = 10	4,0 (2,6)	-0,8 (-2,3; 0,7)
Mediana zmiany NT-proBNP [pg/ml]	930 (647)	-629,5 (-804; 158) n = 10	1834 (3209) n = 9	240 (4; 311)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	136 (13)	-5,2 (-13,0; 2,6) n = 10	132 (14)	-1,4 (-16,5; 13,7)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	75 (8)	3,4 (-6,0; 12,8) n = 10	77 (15)	-2,3 (-11,9; 7,3)

Ogółem, po zakończeniu leczenia w 12 tygodniu obserwowano powrót wartości większości ocenianych parametrów do wartości wyjściowych (o czym świadczył brak istotności odnotowanych liczbowych zmian).

6.5 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa, przeprowadzone w ramach badania *PIONEER-HCM*. Autorzy przedstawili liczbę zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych w ogólnych

kategoriach, a także liczbę poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 15% chorych w jednej z kohort.

Tabela 37. Wyniki oceny bezpieczeństwa mawakamtenu w badaniu *PIONEER-HCM*.

AEs	Uznane za związane z leczeniem, n (%)	Kohorta A (n = 11)	Kohorta B (n = 10)	Faza wydłużona badania (n = 12)
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych [liczba zdarzeń]				
AEs ogółem, n		62	59	17
Łagodne AEs, n (%)		47 (76%)	50 (85%)	15 (88%)
Umiarkowane AEs, n (%)		14 (23%)	9 (15%)	2 (12%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs, n (%)		1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)		1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Poszczególne AEs występujące u ≥15% chorych w jednej z kohort [liczba zdarzeń]				
Częstoskurcz komorowy	0	1	4	0
Migotanie przedsionków	5	3	1	0
Dusznicza bolesna	0	0	2	0
Ból głowy	1	3	2	0
Zawroty głowy	0	1	3	3
Nudności	1	2	0	0
Zmęczenie	1	2	2	3
Wysypka w miejscu podania (podanie doustne)	0	1	2	0
Duszność wysiłkowa	1	2	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0	2	2	2
Zakażenia dróg moczowych	0	2	0	0
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	3	3	0	0
Wysypka	0	2	0	0

Ogółem, mawakamten był dobrze tolerowanym lekiem – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (80% zdarzeń) lub umiarkowany (19% zdarzeń), i większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych została uznana przez badaczy za niezwiązane ze stosowanym leczeniem (79% zdarzeń). Niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo pacjentów uczestniczących w badaniu nie odnotowała żadnych wyróżniających się sygnałów bezpieczeństwa.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożdanymi związanymi ze stosowaniem MAV były zmniejszenie LVEF (3 zdarzenia uznane za na pewno związane z leczeniem) oraz migotanie przedsionków (5

zdarzeń o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem). W przypadku migotania przedsionków, 3 zdarzenia miały charakter przejściowy i ustąpiły u 2 pacjentów. Nie odnotowano przypadków utrzymującej się arytmii, nie było również dowodów na wydłużenia odstępu QT u leczonych pacjentów, nawet przy wyższych dawkach leku. Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane klasyfikowane jako ciężkie (ang. *serious*), które zostało uznane za zdarzenie o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem – był to przypadek migotania przedsionków u pacjenta z epizodami napadowego migotania przedsionków w przeszłości, który zakończył stosowanie metoprololu oraz dizopiramidu na 16 dni przed rozpoczęciem leczenia MAV, zgodnie z protokołem badania. Pacjent otrzymał zabieg elektrycznej kardiowersji z uwagi na utrzymujące się migotanie przedsionków po około 2 tygodniach od rozpoczęcia badania – obserwowano nawrót objawów po zabiegu, co skutkowało hospitalizacją i wprowadzeniem leczenia amiodarolem. Pacjent zakończył stosowanie mawakamtenu pomiędzy 3 a 4 tygodniem badania.

Pacjentom biorącym udział w badaniu zaoferowano udział w dodatkowej fazie wydłużonej, w ramach której mogli dalej stosować oceniany lek – z tej opcji skorzystało łącznie 13 pacjentów. Trwający monitoring (stan na 30 października 2018 roku) nie wykazał dodatkowych sygnałów bezpieczeństwa, u 10 pacjentów z okresem obserwacji przynajmniej 12 tygodni.

6.6 Faza wydłużona badania PIONEER-HCM (PIONEER-OLE)

Pacjentom uczestniczącym w badaniu *PIONEER-HCM* zaproponowano uczestnictwo w dodatkowej, wydłużonej fazie leczenia – *PIONEER-OLE*. W fazie tej ostatecznie wzięło udział 13 (61,9%) pacjentów (średni wiek 57,8 [SD: 13,3], 69% mężczyźni, 92% stosujący beta-blokery), wśród nich 2 (15,4%) zakończyło leczenie beta-blokerami w trakcie badania. Ogółem, wszyscy pacjenci otrzymywali mawakamten w dawce początkowej 5 mg, zwiększanej w 6 tygodniu do odcelowej dawki (5, 10 lub 15 mg). Wyniki fazy wydłużonej przedstawiono w szeregu doniesień konferencyjnych, prezentując zmiany od wartości wyjściowej (ocena wyjściowa w ramach fazy OLE została ustalona na około 6-18 miesięcy po zakończeniu badania *PIONEER-HCM*) w kolejnych tygodniach oceny (wybrano tylko te doniesienia, które prezentowały najbardziej aktualną ocenę dla danego tygodnia oceny): 12 (doniesienie *Wang 2019*, odcięcie danych 24 stycznia 2019 roku), 24 i 36 tygodnia (doniesienie *Heitner 2019a*, odcięcie danych 21 maja 2019 roku), oraz 48, 96 i 156 tygodnia (doniesienie *Masri 2023*, odcięcie danych 14 lipca 2022 roku). Wszystkie doniesienia prezentowały te same dane wyjściowe dla 13 pacjentów, jednak wyniki oceny w poszczególnych tygodniach prezentowano dla różnej liczby pacjentów, zależnie również od ocenianego punktu końcowego – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej. W doniesieniach ogólnie prezentowano średnie zmiany od wartości wyjściowej wraz z jej odchyleniem standardowym – jedynie w doniesieniu

Masri 2023 zmiany stężenia NT-proBNP prezentowano w postaci median w raz z odstępem międzykwartylowym (IQR).

Tabela 38. Zmiany od wartości wyjściowej ocenianych parametrów w poszczególnych tygodniach leczenia u pacjentów biorących udział w fazie wydłużonej badania *PIONEER-HCM (PIONEER-OLE)*.

Oceniany parametr	Wartość wyjściowa n = 13 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 12 tyg n = 12 (Wang 2019)	Średnia (SD) zmiana po 24 tyg n = 13 (Heitner 2019a)	Średnia (SD) zmiana po 36 tyg n = 9 (Heitner 2019a)	Średnia (SD) zmiana po 48 tyg n = 12 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 96 tyg. n = 12 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 156 tyg. n = 12 (Masri 2023)
Gradient LVOT mierzony w spoczynku [mmHg]	67,3 (42,8)	-57,9 (43,2) p = 0,0005	-55,7 (42,3) p = 0,0002	-54,4 (59,2) p = 0,0273	-52,7 (40,8)	-56,3 (47,1)	-55,3 (49,6)
Gradient LVOT mierzony po próbie Valsala [mmHg]	89,9 (30,7) n = 12	-66,4 (35,3) n = 11 p = 0,0020	-68,3 (28,9) p = 0,0005	-52,1 (41,0) p = 0,0234	-66,0 (29,6) n = 11	-63,3 (41,0) n = 10	-70,4 (37,2) n = 11
Gradient LVOT mierzony po wysiłku [mmHg]	127,5 (33,4)	-	-	-	-85,1 (43,2) n = 11	-	-101,5 (39,4)
LVEF [p.p.]	72,0 (4,9)	-4,4 (5,5) p = 0,0269	-2,5 (3,7) p = 0,0327	-3,6 (3,7) p = 0,0195	-1,8 (6,0)	-6,3 (8,3) n = 11	-7,7 (8,7) n = 11
LAVI [ml/m ²]	41,8 (16,5)	-	-10,1 (13,3) p = 0,0105	-14,0 (13,5) p = 0,0195	-10,1 (14,0)	-14,3 (16,4)	-10,5 (16,2)
Grubość przegrody międzykomorowej [mm]	-	-	-0,9 (1,1) p = 0,0134	-1,9 (1,4) p = 0,0078	-	-	-
Maksymalna grubość ściany lewej komory [mm]	20,9 (2,1)	-	-	-	-1,4 (2,2)	-0,7 (2,9)	-2,4 (2,7)
Grubość tylnej ściany lewej komory serca [mm]	11,7 (2,1)	-	0,2 (0,9) p = 0,8394	-0,3 (1,6) p = 0,4961	-0,5 (1,9)	-0,4 (1,8)	-0,3 (1,5)
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony bocznej, (<i>lateral</i>),	12,8 (2,9)	-	-2,5 (2,8) p = 0,0037	-4,1 (3,4) p = 0,0039	-3,4 (3,4) n = 11	-2,5 (2,7) n = 10	-3,8 (3,4) N = 11

Oceniany parametr	Wartość wyjściowa n = 13 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 12 tyg n = 12 (Wang 2019)	Średnia (SD) zmiana po 24 tyg n = 13 (Heitner 2019a)	Średnia (SD) zmiana po 36 tyg n = 9 (Heitner 2019a)	Średnia (SD) zmiana po 48 tyg n = 12 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 96 tyg. n = 12 (Masri 2023)	Średnia (SD) zmiana po 156 tyg. n = 12 (Masri 2023)
Zmiana stężenia NT-proBNP, mediana (IQR) [pg/ml]	594,0 (351,0; 1168,0) średnia: 1836 (SD: 2886)	-1759 (2789) p = 0,0005	-1689 (2816) p = 0,0005	-2243 (3282) p = 0,0078	-472,0 (-2467,0;-196,5)	-463,0 (-2441,0;-195,0)	-521,0 (-3893,0;-59,0) n = 11
Poprawa NYHA o 1 klasę	-	-	10 (76,9%*)	-	8 (61,5%)	9 (69,2%)	11 (84,6%)
Poprawa NYHA o 2 klasy	-	-	-	-	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
Brak zmian klasy NYHA	-	-	3 (23,1%*)	-	2 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)
Zmiana KCCQ-OSS	72,5 (19,0)	-	15,3 (18,5) p = 0,0059	-	16,3 (18,3)	16,2 (18,2)	18,8 (15,6)
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> MAV dobrze tolerowany do 40 tygodnia 31 AEs u 8 (25,8%) pacjentów, 22 łagodne, 5 umiarkowane, 3 o poważnym nasileniu, 1 SAEs 1 (7,7%) pacjent miał 1 SAEs (rak dróg żółciowych) oraz 3 zdarzenia o poważnym nasileniu (<i>severe</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> MAV dobrze tolerowany do 55 tygodnia 47 AEs u 11 (84,6%) pacjentów, 35 łagodne, 7 umiarkowane, 3 o poważnym nasileniu, 2 SAEs niezwiązane z leczeniem (1 przypadek raka dróg żółciowych prowadzący do zakończenia leczenia, 1 złamanie kręgu) 7 zdarzeń (6 łagodnych, 1 umiarkowane) uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> MAV dobrze tolerowany do 156 tygodnia 13 (100%) pacjentów raportowało 144 zdarzenia niepożądanych: 94 łagodne, 40 umiarkowane U 1 (7,7%) pacjenta odnotowano przejściowe zmniejszenie LVEF <50% skutkujące czasowym wstrzymaniem leczenia 				

Ogółem, w kolejnych tygodniach leczenia mawakamtenem obserwowano poprawę ocenianych parametrów hemodynamicznych, wskaźników przerostu mięśnia sercowego, a także jakości życia – w większości przypadków (dla doniesień raportujących istotność statystyczną zmian), obserwowane wyniki były istotne statystycznie. W 156 tygodniu leczenia, u 11/12 (91,7%) pacjentów pozostających w badaniu obserwowano poprawę klasy czynnościowej wg NYHA o 1, natomiast tylko 1 (8,3%) pacjent pozostawał bez zmiany klasy NYHA po 156 tygodniach leczenia.

Leczenie było bardzo dobrze tolerowane i znaczna większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów, i tylko 1 (7,7%) zakończył leczenie z powodu wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego (przypadek wystąpienia raka dróg żółciowych).

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Camzyos z dnia 07 sierpnia 2023 roku (*ChPL Camzyos 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem mawakamtenu są zawroty głowy (17%), duszność (12%), dysfunkcja skurczowa (5%) i omdlenia (5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych mawakamtenem w dwóch badaniach fazy 3. Łącznie 179 pacjentów otrzymywało dawkę dobową 2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub 15 mg mawakamtenu. Mediana okresu leczenia u pacjentów otrzymujących mawakamten wynosiła 30,1 tygodnia (zakres: od 1,6 tygodnia do 40,3 tygodnia).

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 39. Działania niepożądane u pacjentów leczonych mawakamtenem w dwóch badaniach fazy 3. (*ChPL Camzyos 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Omdlenie	Często
Zaburzenia serca	Dysfunkcja skurczowa ¹	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często

¹ Zdefiniowana jako LVEF < 50% z objawami lub bez objawów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dysfunkcja skurczowa

W badaniach klinicznych fazy 3. u 5% (9/179) pacjentów w grupie przyjmującej mawakamten wystąpiło odwracalne zmniejszenie LVEF < 50% (mediana 45%; zakres: 35–49%) podczas leczenia. U 56% (5/9) spośród pacjentów zmniejszenia te zaobserwowano bez innych objawów klinicznych. U wszystkich pacjentów leczonych mawakamtenem LVEF powróciła do normy po przerwaniu leczenia mawakamtenem i ukończyli oni badanie podczas leczenia.

Duszność

W badaniach klinicznych fazy 3. duszność zgłoszono u 12,3% pacjentów leczonych mawakamtenem w porównaniu z 8,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu EXPLORER-HCM większość (67%) epizodów duszności zgłoszono po przerwaniu leczenia mawakamtenem, z medianą czasu do ich wystąpienia po podaniu ostatniej dawki wynoszącą 2 tygodnie (zakres: 0,1–4,9).

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Camzyos (mavakamten) u pacjentów z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2023).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Camzyos są zawroty głowy, duszność, dysfunkcja skurczowa i omdlenia. Camzyos nie może być stosowany przez kobiety w ciąży oraz kobiety, które mogą zajść w ciążę i nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji. Nie wolno stosować Camzyos jednocześnie z lekami, które zakłócają metabolizm mavakamtenu i mogą zwiększać stężenie leku w osoczu, podwyższając tym samym ryzyko działań niepożądanych (EMA 2023). Na stronie EMA odnaleziono również informację o objęciu produktu leczniczego Camzyos dodatkowym monitorowaniem (stan na 22.09.2023 r.), co jest procedurą stosowaną dla nowych substancji czynnych, nie zawartych w żadnym innym produkcie leczniczym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ostatnich latach (EMA 2023a).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępnych na stronie EMA odnaleziono informacje na temat dwóch procedur dotyczących produktu leczniczego Camzyos, które rozpatrywano na spotkaniu z dnia 23-26 października 2023. Było to zgłoszenie protokołu do badania obserwacyjnego,

prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, mającego na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa MAV u pacjentów z oHCM, ze szczególnym uwzględnieniem następujących sygnałów bezpieczeństwa: niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową, pacjenci z objawami o nasileniu IV klasy czynnościowej wg NYHA, pacjenci leczeni dizopiramidem, pacjenci leczeni NDHP-CCB w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, długoterminowa ocena niekorzystnego wpływu leku na układ sercowo-naczyniowy. Ponadto, zgłoszony został protokół do metaanalizy oceniającej czas do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE, z ang. *major cardiovascular event*), prowadzonej na podstawie wyników trzech badań RCT oceniających MAV u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (*EXPLORER-HCM*, *VALOR-HCM*, *ODYSSEY-HCM* – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z objawową niezawężającą HCM) (*PRAC 2023*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u > 5% pacjentów) działania niepożądane, odnotowane częściej podczas leczenia Camzyos w porównaniu do placebo: zawroty głowy (27%) oraz omdlenia (6%) (*FDA 2023*). Na stronie FDA odnaleziono również komunikat o dopuszczeniu do obrotu Camzyos w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową oHCM oraz podsumowanie charakterystyki produktu leczniczego Camzyos, w których podsumowano informacje na temat bezpieczeństwa leku. W związku ze zmniejszaniem kurczliwości mięśnia sercowego przez Camzyos, istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca podczas stosowania leku, a szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi lub z zaburzeniami rytmu serca. W trakcie stosowania Camzyos konieczne jest regularne monitorowanie EKG oraz unikanie stosowania leków wchodzących w interakcję z MAV. Stosowanie Camzyos jest ograniczanie wyłącznie do leczenia w ramach programu Camzyos REMS (*Camzyos Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), co ma zapewnić jego prawidłowe stosowanie i tym samym zmniejszyć ryzyko rozwoju niewydolności serca w trakcie terapii MAV (*FDA 2022a*, *FDA 2022b*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 152 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem mawakamtenu (produkt Camzyos) (stan na 23.10.2023 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia serca (n = 73; 48,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 35; 23,0%), badania diagnostyczne (n = 19; 12,5%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 18; 11,8%), oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 17; 11,2%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess*[™], prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 798 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Camzyos (mawakamten) (stan na 22.10.2023 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (211; 26,4%), zaburzenia układu nerwowego (153; 19,2%), zaburzenia serca (liczba zdarzeń: 152; 19,0% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (145; 18,2%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (114; 14,3%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30.06.2023 r.) odnotowano łącznie 780 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 266 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 13 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Camzyos (mawakamten), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 207; 26,5%), zaburzenia serca (n = 151; 19,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 148; 19,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 143; 18,3%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 114; 14,6%) (*FDA 2023a*).

Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu (Camzyos) u pacjentów z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „Mavacamten OR Camzyos | Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy OR oHCM”, a na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: „(Mavacamten OR Camzyos) AND (Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy OR oHCM)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 24.10.2023 r. i otrzymano 10 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 3 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Badania w toku oceniające mawakamten (Camzyos) w leczeniu kardiomiopatii przerostowej zawężającej.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03723655 EudraCT: 2018-004039-64 MAVA-LTE	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)	Metodyka: wieloośrodkowe interwencyjne badanie II/III fazy, badanie długoterminowe (LTE) Cel: długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa MAV u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy ukończyli badanie EXPLORER-HCM (HCM zawężająca) lub MAVERICK-HCM (HCM niezawężająca)	Rozpoczęcie: 05.10.2018 Zakończenie: 16.04.2026 Liczba uczestników: 282 Sponsor: Bristol-Myers Squibb Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT05489705	Deliver Insights in Hypertrophic Cardiomyopathy and Observational Outcomes in Real World: United States Prospective Registry Study	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena bezpieczeństwa MAV u dorosłych pacjentów z objawową oHCM stosujących leczenie standardowe	Rozpoczęcie: 16.08.2022 Zakończenie: 15.08.2029 Liczba uczestników: 1500 Sponsor: Bristol-Myers Squibb

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		(BB/NDHP-CCB/DIZ, MAV), prowadzona na podstawie rejestrów danych medycznych w USA	Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05414175	A Phase 3, Open-label, Single Arm, Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy	Metodyka: jednoramienne badanie interwencyjne III fazy Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji 30-tygodniowego leczenia MAV oraz ocena długoterminowych efektów leczenia MAV u dorosłych pacjentów z objawową oHCM w Japonii	Rozpoczęcie: 19.08.2022 Zakończenie: 06.03.2026 Liczba uczestników: 30 Sponsor: Bristol-Myers Squibb Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT03496168	An Open-Label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER)	Metodyka: wielośrodkowe, jednoramienne badanie interwencyjne II fazy, badanie długoterminowe (LTE) Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa MAV u pacjentów z objawową oHCM, którzy wcześniej brali udział w badaniu PIONEER-HCM	Rozpoczęcie: 26.04.2018 Zakończenie: 09.11.2023 Liczba uczestników: 13 Sponsor: Bristol-Myers Squibb Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT06023186	Coronary Flow Reserve in oHCM Patients Before and After 12 Months of Standard-of-care Mavacamten Treatment as Assessed by PET/CT	Metodyka: jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena wpływu terapii mawakamtenem na przepływ wieńcowy u dorosłych pacjentów z oHCM, prowadzona na podstawie PET/TK wykonanego przed leczeniem i po 12 miesiącach stosowania MAV	Rozpoczęcie: 15.09.2023 Zakończenie: 01.12.2026 Liczba uczestników: 20 Sponsor: Michael Ayers Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów

10 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 4 przeglądy systematyczne: *Ismayl 2023*, *Memon 2023*, *Mi 2023* oraz *Rabiee Rad 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej terapii MAV+SoC.

Mawakamten + SoC vs placebo + Soc – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące mawakamten (MAV) z placebo (PBO), dodane do standardowej terapii (SoC), u dorosłych chorych z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*): *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*.

EXPLORER-HCM przeprowadzono w ośrodkach klinicznych w Ameryce Północnej i Europie (w tym 2 w Polsce), *VALOR-HCM* na terenie USA, natomiast *EXPLORER-CN* prowadzone było wyłącznie w Chinach. Badania *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* finansowane były przez MyoKardia, natomiast sponsorem *EXPLORER-CN* była firma Shanghai LianBio Development Co Ltd.

Leczenie oceniano w populacji chorych z objawową kardiomiopatią przerostową w klasach NYHA II-III (w badaniu *VALOR-HCM* dopuszczano także klasę IV, ale ostatecznie włączono tylko jednego takiego pacjenta), pomimo stosowania najlepszego leczenia standardowego, obejmującego co najmniej leczenie beta-blokerami (BB) lub blokerami kanału wapniowego (CCB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF $\geq 55\%$ (w badaniu *VALOR-HCM* $\geq 60\%$) i gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg po prowokacji lub po próbie wysiłkowej. Populacja jest reprezentatywna dla populacji, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego. W badaniu *VALOR-HCM* oceniano chorych w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym, kwalifikujących się do miektomii przegrody międzykomorowej lub ablacji alkoholowej przegrody międzykomorowej (zabiegi SRT), z ciężkimi objawami oHCM, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków. W badaniu tym oceniano wpływ mawakamtenu na poprawę stanu klinicznego i ograniczenie konieczności stosowania zabiegów inwazyjnych.

W analizowanych badaniach klinicznych pacjenci kontynuowali dotychczasowe SoC, które w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obejmowało beta blokery (BB) lub blokery kanału wapniowego (CCB) w monoterapii w stabilnych dawkach. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM* w ramach standardowej terapii

stosowano beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid w maksymalnych tolerowanych dawkach, w monoterapii lub skojarzeniach (wybór terapii przez badacza, zgodnie z wytycznymi leczenia HCM).

Ogółem w badaniach uczestniczyło 444 chorych na oHCM – 233 otrzymywało mawakamten, a 211 placebo. Średni wiek ocenianej w badaniach populacji był podobny, wynosił około 60 lat, nieco niższy był w badaniu *EXPLORER-CN* – ok. 50 lat. Proporcja płci była różna w zależności od badania – w *EXPLORER-HCM* więcej było kobiet (59,4%), w *EXPLORER-CN* włączono więcej mężczyzn (71,6%), zaś w *VALOR-HCM* stosunek płci był bliski 1:1. W badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* obecna była populacja z mniejszym nasileniem objawów, gdzie większość (>70%) stanowili chorzy z II klasą czynnościową NYHA, czyli z niewielkim upośledzeniem aktywności. Natomiast w badaniu *VALOR-HCM*, gdzie włączano pacjentów wykazujących kryteria kwalifikacji do zabiegów inwazyjnych, ponad 90% chorych miało znacznie ograniczoną aktywność, z objawami przy małych wysiłkach – III klasa czynnościowa NYHA. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła 74-77% w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* i ok. 68% w *VALOR-HCM*. Średni gradient LVOT w spoczynku wynosił około 50 mmHg w badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*, a w *EXPLORER-CN* powyżej 70 mmHg. Natomiast wartości te były większe po próbie Valsalvy (powyżej 70 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* i około 100 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-CN*) oraz po wysiłku – powyżej 80 mmHg w *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.

Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad, a ryzyko występowania błędu systematycznego oceniono na niskie przy użyciu narzędzia RoB2.

Ocenę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwa u chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. W praktyce wszyscy (*EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*) lub prawie wszyscy (100% w grupie MAV i 98,2% w grupie PBO badania *VALOR-HCM*) chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisaną interwencję, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiadała klasycznie definiowanej populacji ITT. W analizowanych badaniach niewielki odsetek pacjentów zakończył przedwcześnie leczenie – poniżej 5% w badaniach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*, oraz 7,4% (w grupie PBO) w badaniu *EXPLORER-CN*.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź kliniczna (złożony punkt końcowy) oceniana tylko w badaniu *EXPLORER-HCM*, zdefiniowana została jako uzyskanie poprawy **wydolności wysiłkowej** pVO_2 o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz **poprawy objawów** o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, lub uzyskanie poprawy pVO_2 o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA.

Pacjenci, u których do standardowej terapii dodano leczenie mawakamtenem uzyskiwali istotnie ponad 2-krotnie częściej kliniczną odpowiedź na leczenie, niż leczeni standardowo: 36,6% vs 17,2%, **RB = 2,13 (95% CI: 1,36; 3,32), p = 0,0009, NNT = 6 (95% CI: 4; 12)**. Wyniki te były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach. Odnotowano również istotne różnice na korzyść mawakamtenu w każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego.

Całkowita odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako **brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej** (NYHA I) oraz gradient LVOT <30 mmHg (oznaczający **brak cech zawężenia drogi odpływu**) we wszystkich kategoriach pomiaru (spoczynkowy, po wysiłku, po próbie Valsalvy). W badaniu *EXPLORER-HCM* istotnie, blisko 35-krotnie więcej chorych leczonych MAV+SoC uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, w porównaniu do PBO+SoB: 27,4% vs 0,8%, **RB = 34,46 (95% CI: 4,78; 248,20), p = 0,0004, NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**. W próbie *EXPLORER-CN* (gdzie ocenę LVOT wykonano tylko w spoczynku oraz po próbie Valsalvy) również obserwowano większy odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią w grupie MAV+SoC: 25,9% vs 3,7%, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej (w badaniu ocenie poddano 3-krotnie mniej pacjentów niż w *EXPLORER-HCM*).

Poprawa objawów niewydolności serca (klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1) oceniana była we wszystkich 3 badaniach RCT i w każdym z nich obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów z tym punktem końcowym w grupie mawakamtenu. Wykonana metaanaliza wskazuje na ponad 2-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa poprawy objawów w grupie MAV+SoC: **RB = 2,44 (95% CI: 1,90; 3,13), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**.

Odsetek pacjentów wykazujących **brak ograniczeń w wydolności wysiłkowej (klasa NYHA I)** na końcu obserwacji był istotnie wyższy po zastosowaniu MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC w obu badaniach, gdzie oceniano ten punkt końcowy: *EXPLORER-HCM*: **RB = 2,35 (95% CI: 1,61; 3,44), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001** i *EXPLORER-CN*: **RB = 12,00 (95% CI: 1,71; 84,03), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0123**. Wykonana metaanaliza wskazuje na blisko 3-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa braku ograniczeń w wydolności wysiłkowej w grupie MAV+SoC: **RB = 2,81 (95% CI: 1,92; 4,12), p < 0,0001; NNT = 4 (95% CI: 3; 5)**.

Ocena hemodynamiczna – gradient LVOT mierzono spoczynkowo, a także po wysiłku fizycznym oraz po wykonaniu przez pacjenta próby Valsalvy. Gradient wskazuje na ciężkość zawężenia drogi odpływu z lewej komory serca. Na podstawie metaanalizy wyników dwóch badań (*EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*) wykazano, że dodanie mawakamtenu do SoC wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie wartości **gradientu LVOT mierzonego po wysiłku: -36,12 mmHg (95% CI: -42,33; -29,90), p < 0,0001** (dodatkowo

w badaniu *EPLORER-HCM* wyniki były spójne i istotne statystycznie we wszystkich wyróżnionych podgrupach); **gradientu LVOT mierzonego w spoczynku** (metaanaliza *EPLORER-CN* i *VALOR-HCM*): **-51,71 mmHg (95% CI: -64,73; -38,69), $p < 0,0001$** ; a także **gradientu LVOT mierzonego po próbie Valsalvy** (metaanaliza *EPLORER-CN* i *VALOR-HCM*): **-57,44 mmHg (95% CI: -79,48; -35,40), $p < 0,0001$** (dodatkowo w badaniu *EPLORER-CN* wyniki były spójne w wyróżnionych podgrupach).

Odsetek pacjentów uzyskujących gradient LVOT <30 mmHg (brak cech hemodynamicznych zawężenia drogi odpływu) oceniano w *EXPLORER-HCM* po wysiłku, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne, 8-krotnie wyższe w grupie MAV+SoC: 56,6% vs 7,0%, **RB = 8,07 (95% CI: 4,06; 16,05), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 3)**. Podobnie, istotne wyniki odnotowano w badaniu *EXPLORER-CN* po próbie Valsalva: 48,2% vs 3,7%, **RB = 13,00 (95% CI: 1,86; 90,75), $p = 0,0097$, NNT = 3 (95% CI: 2; 4)**.

Odsetek pacjentów uzyskujących gradient LVOT <50 mmHg (wartością progową dla leczenia inwazyjnego) podobnie oceniano w *EXPLORER-HCM* po wysiłku, prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było znamienne, 3,5-krotnie wyższe w grupie MAV+SoC: 74,3% vs 20,8%, **RB = 3,58 (95% CI: 2,42; 5,28), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**. Również istotne wyniki odnotowano w badaniu *EXPLORER-CN* po próbie Valsalva: 59,3% vs 7,4%, **RB = 8,00 (95% CI: 2,07; 30,91), $p = 0,0026$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**.

Fracja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF). Mawakamten, inhibitor miozyny, zmniejsza LVEF, w przypadku wystąpienia cech przejściowej dysfunkcji skurczowej konieczna jest redukcja dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia. Zmiany LVEF oceniano we wszystkich trzech badaniach RCT. W badaniach obserwowano niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie LVEF, wynoszące od -4 do -6 p.p. Wyjątek stanowiło badanie *EXPLORER-CN*, w którym obserwowano wzrost LVEF, ale w obu grupach był on podobny i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotne statystycznie zmniejszenie LVEF: **-2,71 punktu procentowego (95% CI: -5,07; -0,36), $p = 0,0240$** , większe w grupie MAV+SoC względem PBO+SoC.

Możliwość kwalifikacji do procedury inwazyjnego zmniejszenia przegrody międzykomorowej (SRT) lub decyzja pacjenta o wykonaniu procedury SRT była głównym złożonym punktem końcowym ocenianym w badaniu *VALOR-HCM*. Po 16 tygodniach terapia MAV+SoC istotnie zmniejszała ryzyko tego punktu końcowego: 17,9% vs 76,8%, **RR = 0,23 (95% CI: 0,13; 0,42), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**.

Jakość życia. Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza kardiomiopatii *Kansas City (KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)*. Ocena kliniczna KCCQ (KCCQ-CSS, *Clinical Summary Score*) obejmuje ocenę dwóch domen: objawów oraz ograniczeń fizycznych. Pacjenci wypełniali kwestionariusz, odpowiadali na 23 pytania oceniające częstość i nasilenie objawów typowych dla niewydolności serca, występujących w ciągu ostatnich 2 tygodni, ograniczenia fizyczne i społeczne związane z występowaniem objawów oraz ich wpływ na jakość życia, możliwe było uzyskanie wyniku od 0 do 100, gdzie 100 punktów oznacza najlepszą jakość życia. MCID dla tego kwestionariusza wynosi 5 punktów.

We wszystkich badaniach odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku KCCQ-CSS w grupie MAV+SoC względem PBO+SoC, którą potwierdzono w przeprowadzonej metaanalizie: **MD = 9,28 (95% CI: 6,35; 12,21), p < 0,0000**. Wszystkie odnotowane zmiany były również istotne klinicznie (przekroczony próg MCID = 5).

W badaniu *EXPLORER-HCM* jakość życia oceniano również z wykorzystaniem następujących kwestionariuszy: EQ-5D-5L, KCCQ (wynik całkowity i ocena poszczególnych domen) oraz HCMSQ-SoB (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*). W badaniu tym wykazano istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę w zakresie wszystkich składowych kwestionariusza KCCQ: całkowitego sumarycznego wyniku (OS), oceny klinicznej (CSS), oceny objawów (TSS), oceny ograniczeń fizycznych (PLS), oceny ograniczeń społecznych (SLS), oceny jakości życia (QoLS). W badaniu *VALOR-HCM* przedstawiono średnie poszczególnych składowych kwestionariusza KCCQ na początku badania oraz po 16 tygodniach leczenia. W grupie MAV+SoC wykazano istotne statystycznie zwiększenie wyników wszystkich składowych (co oznacza poprawę stanu pacjentów), natomiast w grupie PBO+SoC obserwowane zmiany były niewielkie i nieistotne statystycznie.

Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia (zwiększenie wyniku KCCQ-OS o ≥ 5 pkt.) była istotnie statystycznie większa w grupie MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **RB = 1,68 (95% CI: 1,36; 2,08), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3;6)** [metaanaliza danych z badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*]. Również prawdopodobieństwo co najmniej umiarkowanej poprawy klinicznej (≥ 10 pkt.) było znamienne wyższe w grupie mawakamtenu: **RB = 1,77 (95% CI: 1,34; 2,35), p = 0,00016, NNT = 6 (95% CI: 3;20)**, podobnie jak co najmniej dużej poprawy (≥ 20 pkt.): **RB = 3,13 (95% CI: 1,87; 5,24), p < 0,0001, , NNT = 4 (95% CI: 3;7)**.

Kwestionariusz **HCMSQ** to narzędzie zaprojektowane w celu oceny jakości życia i obciążenia objawami klinicznymi pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w którym uwzględnione zostało występowanie objawów typowych dla HCM, podzielonych na cztery domeny: duszność, zmęczenie, objawy sercowo-

naczyniowe (w tym ból klatki piersiowej, uczucia kołatania serca) i omdlenia. Niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Punktem końcowym analizowanym w badaniu *EXPLORER-HCM* była średnia zmiana wyniku domeny kwestionariusza HCMSQ oceniającej występowanie duszności (HCMSQ-SoB, *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath*). W grupie MAV+SoC odnotowano istotnie większą poprawę niż w grupie kontrolnej – średnia różnica zmian wyniku HCMSQ-SoB między grupami wyniosła **MD = -1,8 (95% CI: -2,4; -1,2), p < 0,0001**, wskazując na większą poprawę w zakresie jakości życia i odczuwania duszności podczas leczenia mawakamtenem.

Kwestionariusz **EQ-5D-5L** składa się z części opisowej oraz z wizualnej skali analogowej (**EQ-VAS**). W części opisowej oceniano 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu oraz odczuwanie niepokoju/przygnębienia, wynik prezentowano jako indeks EQ-5D-5L wynoszący od 0 do 1, gdzie 1 oznaczał pełne zdrowie. Kwestionariusz EQ-VAS polegał na samodzielnej ocenie ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta w skali od 0 do 100 (gdzie 100 oznaczał najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D-5L występującą po 30 tygodniach leczenia MAV+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **EQ-5D-5L indeks: MD = 0,075 (95% CI: 0,028; 0,122), p = 0,002; EQ-VAS: MD = 7,8 (95% CI: 2,0; 13,6), p = 0,009**.

Biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca. We wszystkich badaniach oceniano zmiany stężenia dwóch istotnych biomarkerów kardiologicznych: n-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz sercowej troponiny, predyktorów zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonów. Pacjenci otrzymujący MAV+SoC mieli ogólnie większe obniżenie stężenia ocenianych biomarkerów (poprawę), niż pacjenci otrzymujący jedynie SoC. Stosunek średniej geometrycznej zmiany stężenia NT-proBNP oraz zmiany stężenia sercowej troponiny w grupie MAV+SoC w porównaniu do grupy SoC były znamienne statystycznie w każdym z rozpatrywanych badań, wskazując na korzystny efekt mawakamtenu. Wyniki metaanaliz danych (metodą odwrotnych wariacji) potwierdziły istotność efektu: stosunek średnich geometrycznych (GMR) zmian wyniósł **0,23 ng/l (95% CI: 0,16; 0,33), p < 0,0001** dla stężenia NT-proBNP i **0,47 ng/l (95% CI: 0,34; 0,67), p < 0,0001** dla stężenia sercowej troponiny.

Sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET). Poza oceną parametru pVO_2 (szczytowe pochłanianie tlenu), który wchodził w skład złożonego głównego punktu końcowego ocenianego w badaniu *EXPLORER-HCM*, w badaniu tym oceniono również szereg innych parametrów mierzonych w trakcie wysiłku fizycznego (CPET - *cardiopulmonary exercise testing*). Poszczególne parametry oceniano w szczytowym wysiłku

(*peak exercise*) lub poza szczytowym wysiłkiem (*non-peak exercise, submaximal exercise*). W grupie MAV+SoC obserwowano istotną poprawę ocenianych parametrów mierzonych w szczytowym wysiłku oraz w ocenie parametrów mierzonych poza szczytem wysiłku fizycznego, w porównaniu z PBO+SoC.

Parametry morfologiczne i czynnościowe serca w echokardiografii/CMR. W każdym z badań wykazano istotne zmniejszenie **wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI)** po zastosowaniu mawakamtenu w zakresie od -6,5 do -30,80 g/m², co wskazywało na zmniejszenie masy lewej komory serca, a tym samym poprawę objawów przerostu mięśnia sercowego. W metaanalizie potwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść mawakamtenu: **-17,04 g/m² (95% CI: -29,24; -4,85), p = 0,0062** (przy wykorzystaniu po stronie badania *EXPLORER-HCM* oceny CMR); **-16,66 g/m² (95% CI: -26,88; -6,45), p = 0,0014** (ocena echokardiograficzna w *EXPLORER-HCM*). **Masę lewej komory serca** przedstawiono w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*. W obu obserwowano jej istotne zmniejszenie (korzystny efekt) po wprowadzeniu terapii mawakamtenem: **-41,00 g (95% CI: -63,18; -18,82), p = 0,0003** [metaanaliza danych z obu badań metodą odwrotnych wariancji]. **Maksymalna grubość ściany lewej komory serca** oceniana była w dwóch badaniach: *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*. W obu analizowanych badaniach odnotowano jej istotne zmniejszenie (korzystny efekt) po zastosowaniu mawakamtenu, w porównaniu ze standardową terapią: **-3,11 mm (95% CI: -4,02; -2,21), p < 0,0001** [metaanaliza danych z obu badań metodą odwrotnych wariancji]. Zmiany **wskaźnika objętości lewego przedsionka serca (LAVI)**, czyli objętości lewego przedsionka standaryzowanej względem powierzchni ciała – przedstawiono w każdym z ocenianych badań. Parametr LAVI jest jednym z markerów czynności rozkurczowej serca i jego zmniejszenie wyraża poprawę objawów przerostowej niewydolności serca. W analizowanych badaniach obserwowano istotnie większe zmniejszenie wartości tego parametru w grupie stosującej oprócz standardowego leczenia mawakamten, w porównaniu ze standardowym leczeniem, zarówno gdy rozpatrywano maksymalny pomiar tego parametru, jak i ogólną zmianę. Dla oceny maksymalnego LAVI, w metaanalizie (metoda odwrotnych wariancji na podstawie wyników badań *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN*) różnica między grupami wyniosła: **-12,79 ml/m² (95% CI: -17,52; -8,07), p < 0,0001**. Natomiast dla ogólnego wskaźnika LAVI wynik metaanalizy wyniósł: **-6,10 ml/m² (95% CI: -9,12; -3,07), p = 0,0681** (metoda odwrotnych wariancji na podstawie wyników badań *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*). Również parametry związane z pomiarem prędkości napływu mitralnego E oraz prędkości ruchu pierścienia mitralnego (E') wskazywały na istotną poprawę – w szczególności, stosunek parametrów E/E' wskazywał na istotną poprawę czynności serca i dla opisywanego parametru w pomiarze od strony ściany bocznej komory serca (*lateral*) różnice pomiędzy grupami wyniosły **-3,62 (95% CI: -4,55; -2,70), p < 0,0001**, natomiast w

pomiarze od strony przegrody (*septal*): **-3,47 (95% CI: -4,63; -2,31); p < 0,0001**. (metaanalizy odpowiednio odwrotnych wariancji oraz na podstawie surowych danych z badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*).

Pozostałe parametry określające czynność serca oceniane były w pojedynczych badaniach i obserwowane dla nich różnice względem grupy kontrolnej wskazywały na poprawę czynności skurczowej lewej komory serca po dodaniu mawakamtenu do SoC, w porównaniu z samym SoC i większości przypadków obserwowany efekt był znamieny statystycznie.

Wyniki w podgrupach badania *EXPLORER-HCM*. W badaniu *EXPLORER-HCM* wykonano dodatkowe analizy wyników ocenianych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego stosowania beta-blokerów (tak vs nie) oraz pod względem wyjściowego ciśnienia tętniczego (stwierdzone nadciśnienie vs nie stwierdzone). Wyniki w podgrupach były spójne i potwierdziły istotną skuteczność kliniczną mawakamtenu dodanego do SoC. Obserwowano mniejszą poprawę po zastosowaniu mawakamtenu w szczytowym pochłanianiu tlenu (pVO_2) u chorych stosujących wyjściowo beta-blokery (różnica względem SoC 1,04 [95% CI: 0,12; 1,95] ml/kg/min) w porównaniu z chorymi nie stosującymi takiego leczenia (2,69 [95% CI: 1,29; 4,09] ml/kg/min), jednak zmiany w parametrach niezależnych od tętna (tempo zmian VE/VCO_2) nie były zależne od wyjściowego stosowania beta-blokerów. Podobnie, poprawa w gradiencie LVOT mierzonym po wysiłku nie zależała od wyjściowego stosowania beta-blokerów: -37,9 (95% CI: -48,0; -27,9) mmHg u pacjentów stosujących beta-blokery oraz -33,5 (95% CI: -53,6; -13,3) mmHg u pacjentów nie stosujących beta-blokerów (MAV+SoC vs SoC). Również poprawa obserwowana po zastosowaniu mawakamtenu w parametrach takich jak odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasyfikacji NYHA o przynajmniej 1, wynik kwestionariusza KCCQ oraz zmiany stężenia NT-proBN była niezależna od wyjściowego stosowania beta-blokerów. W analizie pod względem obecności nadciśnienia tętniczego w większości przypadków odnotowano podobną (istotną) skuteczność mawakamtenu stosowanego wraz ze standardowym leczeniem, w porównaniu do standardowego leczenia, niezależnie od wyjściowej obecności nadciśnienia tętniczego. Jedynie w przypadku punktu końcowego definiowanego jako poprawa pVO_2 o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, wśród chorych z obecnym wyjściowo nadciśnieniem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (różnica w odsetkach raportowana przez autorów 6,50 [95% CI: -5,70; 18,70]), podczas gdy w grupie bez obecnego nadciśnienia tętniczego efekt był znacznie wyższy liczbowo oraz istotny

statystycznie: różnica w odsetkach raportowana przez autorów 18,60 (95% CI: 4,90; 32,20). W większości punktów końcowych różnice były istotne statystycznie względem grupy SoC, na korzyść mawakamtenu.

Niezależnie od wieku pacjenta (≤ 60 lub >60 lat) lub czasu trwania oHCM (≤ 5 lub >5 lat), we wszystkich analizowanych punktach końcowych obserwowano podobną poprawę u pacjentów leczonych mawakamtenem dodanym do SoC, istotnie większą w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W badaniu tym obserwowana odpowiedź kliniczna na mawakamten, w tym poprawa stanu funkcjonalnego, jakości życia i gradientu LVOT, była podobna u pacjentów w starszym wieku lub o dłuższym czasie trwania diagnozy.

Faza dodatkowa badania VALOR-HCM. Po okresie 16 tygodni leczenia mawakamtenem i placebo w ramach fazy podwójnie zaślepionej chorzy wyjściowo przydzieleni do grupy placebo mieli zmienianą interwencję (*crossover*) na mawakamten w dawce 5 mg (następnie stosowano dopasowywanie dawki leku zgodnie z założeniami protokołu), natomiast pacjenci wyjściowo przydzieleni do mawakamtenu kontynuowali ten lek w dawce, którą otrzymywali w 16 tygodniu (kontynuowano oceny co 4 tygodnie, celem dostosowania dawki). Względem wszystkich pacjentów i całego personelu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji, dawki mawakamtenu i wyników echokardiograficznych do 32 tygodnia. Po 32 tygodniu utrzymywano zaślepienie względem wyjściowego przydziału interwencji i dawki mawakamtenu, ale dostosowanie dawki opierało się na lokalnych pomiarach LVEF i gradientach LVOT. Wyniki fazy LTE prezentują dane dla 56 tygodni leczenia mawakamtenem pacjentów wyjściowo przydzielonych do tego leku i 40 tygodni ekspozycji u chorych wyjściowo leczonych placebo, a rozpoczynających terapię mawakamtenem w 16 tygodniu badania. Spośród 112 pacjentów obserwowanych w fazie kontrolowanej placebo (tygodnie 0-16), 108 kwalifikowało się do oceny w 32 i 56 tygodniu – wszyscy chorzy z wyjściowej grupy MAV-SoC (N = 56) i N = 52 chorych wyjściowo z grupy PBO+SoC. Spośród 4 wykluczonych pacjentów, 2 miało wykonaną procedurę SRT w trakcie pierwszych 16 tygodni, a 2 pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie.

W 56 tygodniu obserwowany wcześniej efekt terapeutyczny utrzymywał się, jedynie 6 pacjentów (5,6%) poddano SRT, a 96 (89%) pozostało w długoterminowej fazie LTE. Spośród 39 pacjentów w grupie placebo, którzy kwalifikowali się do SRT w 16 tygodniu, tylko 4 kwalifikowało się do SRT po zmianie na mawakamten. Spośród 8 pacjentów wyjściowo z grupy mawakamtenu, którzy kwalifikowali się do SRT w 16 tygodniu, tylko 1 kwalifikował się do tej procedury w 56 tygodniu. Wyniki te sugerują silną preferencję pacjentów do leczenia zachowawczego nad procedurami inwazyjnymi.

W obu grupach wykazano trwałą poprawę spoczynkowego i prowokowanego (po próbie Valsalvy i po wysiłku) gradientu LVOT, klasy czynnościowej NYHA, biomarkerów niewydolności, parametrów hemodynamicznych i morfologicznych serca (E/e' , wskaźnika masy LV, objętości lewego przedsionka) i kliniczną poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza KCCQ-23-CSS w 56. tygodniu. Około 93% pacjentów z grupy leczonej mawakamtenem od początku wykazała poprawę w klasie NYHA ≥ 1 , a 43,6% wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z wynikami po 16 tygodniu, gdzie odsetki te wynosiły odpowiednio 62,5% i 26,8%. Po 40-tygodniowej ekspozycji na mawakamten 73% pacjentów z grupy wyjściowo otrzymującej placebo wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 1 , a 35% wykazało poprawę w klasie NYHA ≥ 2 po przejściu na mawakamten. Wyniki te wskazują na widoczne korzyści ze zmniejszonego gradientu LVOT i (lub) efektu lusitropowego mawakamtenu, czyli przyspieszenia rozkurczu mięśnia sercowego.

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w poszczególnych punktach czasowych prób *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020), *EXPLORER-CN* (Tian 2023a) i *VALOR-HCM* (Desai 2022 i Desai 2023), a gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy uwzględniając najdłuższy okres obserwacji (przed *cross-over* w próbie *VALOR-HCM*).

Ogólne kategorie AEs. W żadnym przypadku – jakiegokolwiek TEAEs, ciężkie AEs, TEAEs związane z prowadzonym leczeniem i ≥ 1 AEs specjalnego zainteresowania – nie odnotowano istotnych różnic między MAV, a PBO. Dodatkowo w badaniach *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie stwierdzono różnic między wyróżnionymi grupami pod względem oceny parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych oraz parametrów elektrokardiograficznych.

TEAEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo. Najczęstszymi przypadkami TEAEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia były: COVID-19, kołatania serca, zakażenia górnych dróg oddechowych i migotanie przedsionków.

TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia. Nie odnotowano istotnych różnic między MAV, a PBO w ocenie migotania przedsionków i kardiomiopatii indukowanej przez stres w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Ciężkie (*serious*) AEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych różnic między mawakamtenem, a placebo. W badaniu *EXPLORER-CN* żadne ciężkie AEs nie doprowadziło do przerwania terapii,

zakończenia leczenia, wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu oraz zgonu. Z kolei w badaniu *EXPLORER-HCM* zaznaczono, że nie odnotowano przypadku ciężkiej niewydolności serca.

Nieciężkie AEs. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamiennych różnic między MAV, a grupą kontrolną.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu w badaniu *VALOR-HCM*. W publikacji *Desai 2023* przedstawiono dodatkowe informacje na temat oceny bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę zastosowanie *crossover* w 16 tyg. i przejście chorych z grupy PBO na leczenie MAV. Przedstawiono informacje o jakichkolwiek TEAEs odnotowanych w 32. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Najczęstszymi sercowo-naczyniowymi TEAEs były kołatania serca (odpowiednio 10,7% i 5,8% pacjentów) i migotanie przedsionków (odpowiednio 8,9% i 5,8% chorych), natomiast wśród innych TEAEs zmęczenie (odpowiednio 12,5% i 3,8% pacjentów) i zawroty głowy (odpowiednio 8,9% i 9,6% chorych). Z kolei ciężkie (*serious*) TEAEs stwierdzono u odpowiednio 3,6% chorych leczonych wyjściowo MAV i 7,7% pacjentów, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.

Co więcej autorzy publikacji *Desai 2023* podali, że w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo mawakamten nie stwierdzono klinicznie istotnej redukcji w średniej LVEF, wskaźniku objętości wyrzutowej LV oraz objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej LV w 32. tyg. w odniesieniu do wartości wyjściowej. Podobnie było w grupie PBO, która przeszła na terapię MAV nie odnotowano klinicznie istotnego zmniejszenia w średniej LVEF, wskaźnika objętości wyrzutowej LV oraz wymiarów LV w 32. tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej. U 9 pacjentów (w tym 7 [12,5%] z grupy wyjściowego leczenia MAV i 2 [3,8%] z grupy *crossover*) konieczne było czasowe przerwanie terapii z uwagi na wartość LVEF w przedziale >30% i < 50% (mediana wyniosła 45%, zakres: 38-49%). Nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu lub częstoskurczu komorowego, w przypadku których konieczna byłaby defibrylacja.

W publikacji *Desai 2023a* podano natomiast dane o poszczególnych TEAEs odnotowanych w 56. tyg. u pacjentów leczonych wyjściowo MAV oraz chorych, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg. Co najmniej jedno ciężkie TEAEs stwierdzono odpowiednio u 7,1% i 11,5% chorych. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) TEAEs były migotanie przedsionków (2,8%) i reakcje w miejscu podania leku (1,9%).

Podano też informacje na temat odsetka chorych kończących terapię z uwagi na LVEF <30% bądź dwa następujące po sobie pomiary tego parametru, które wynosiły <50%, pomimo redukcji dawki MAV do 2,5 mg, z jednym przerwaniem terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50%, z jakimkolwiek pomiarem

LVEF <50%, ze zgonem sercowym i z hospitalizacją z powodu niewydolności serca – większość odnotowanych zdarzeń była częstsza w grupie *crossover*, z wyjątkiem przerwania terapii z powodu LVEF w zakresie >30% i <50% i jakimkolwiek pomiaru LVEF <50%. Do 56 tyg. w badaniu *VALOR-HCM* nie stwierdzono żadnych przypadków częstoskurczu komorowego wymagającego defibrylacji.

Długookresowa ocena mawakamtenu – faza wydłużona *MAVA-LTE*

Do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie *MAVERICK-HCM* (nie włączone do niniejszej analizy, ocenianą populację stanowili pacjenci z HCM niezawężającą) lub badanie *EXPLORER-HCM*. W obrębie *MAVA-LTE* wyróżniono kohortę *EXPLORER-LTE*, do której włączano pacjentów po ukończeniu próby *EXPLORER-HCM*. Całkowity czas trwania zaplanowano na 5 lat. Po przerwie w stosowaniu mawakamtenu występującej w okresie pomiędzy badaniami, chorzy rozpoczynali leczenie MAV od dawki początkowej 5 mg raz dziennie. Następnie, dopuszczano zmiany dawkowania na podobnych zasadach jak w badaniu *EXPLORER-HCM*. Częściowe wyniki dla kohorty *EXPLORER-LTE* odnaleziono w dwóch doniesieniach konferencyjnych: *Rader 2021* oraz *Saber 2023*.

Po 24 tygodniach leczenia MAV odnotowano zmniejszenie średniej wartości gradientu LVOT w spoczynku (-23,3 mmHg) oraz po prowokacji (-31,8 mmHg), które utrzymywało się w dłuższym okresie obserwacji (w spoczynku: -27,4 mmHg, po próbie Valsalvy: -45,7 mmHg). Wskazywało to na korzystny efekt długoterminowego leczenia MAV w postaci zmniejszenia stopnia zawężenia w drodze odpływu z lewej komory. Średnie wartości gradientu LVOT, odnotowane po 36 tygodniach terapii MAV były niskie, poniżej wartości progowej dla rozpoznania zawężenia LVOT (≥ 30 mmHg) i wynosiły 10,6 mmHg dla pomiaru wykonanego w spoczynku oraz 17,0 mmHg po prowokacji (próba Valsalvy)

W trakcie leczenia MAV odnotowano spadek średniej frakcji wyrzutowej lewej komory wynoszący 7,6 p.p. po 24 tygodniach badania oraz 8,9 p.p. po 36 tygodniach. Jednak w całym analizowanym okresie średnie wartości LVEF utrzymywały się w granicach prawidłowych i wynosiły 67,0% po 24 tyg. oraz 64,8% w dłuższym okresie obserwacji. Wskazywało to na utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej lewej komory podczas długoterminowego leczenia MAV.

Wyniki przeprowadzonej analizy *interim* wskazywały na utrzymywanie się następujących efektów podczas długoterminowego leczenia MAV: korzyść w postaci zmniejszenia gradientu w LVOT, zmniejszenie nasilenia objawów, dobra tolerancja leczenia, poprawa czynności rozkurczowej LV oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej, pomimo odnotowanego spadku LVEF. Ogółem w

przeprowadzonej analizie odnotowano korzystny wpływ długoterminowego leczenia MAV na przebudowę serca, zmniejszenie przerostu lewej komory oraz utrzymywanie się prawidłowej czynności skurczowej LV.

Badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedną próbę bez randomizacji – badanie *PIONEER-HCM*, opisanie w publikacji *Heitner 2019* oraz doniesieniu *Heitner 2018*. Badanie posiadało również fazę wydłużoną (*PIONEER-OLE*), opisaną w doniesieniach konferencyjnych *Wang 2019*, *Heitner 2019a* oraz *Masri 2023*. Badanie było prospektywną próbą kliniczną 2 fazy, prowadzoną bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej, której głównym celem była ocena wpływu terapii mawakamtenem na zmniejszenie wartości szczytowego LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym, w trakcie 12-tygodniowej terapii.

W ramach badania oceniano 2 sekwencyjne kohorty pacjentów, oznaczone jako „A” (N = 11) oraz „B” (N = 10). Każda sekwencja leczenia obejmowała 12 tygodni leczenia mawakamtenem, oraz 4-tygodniowa faza po leczeniu (*posttreatment phase*) – łącznie pacjentów obserwowano więc przez 16 tygodni. Kohorta A została zaprojektowana w celu oceny zakładanego efektu mawakamtenu – redukcji kurczliwości lewej komory (uzyskanie docelowej redukcji LVEF o 15%-20%), oraz w celu scharakteryzowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki zastosowanej dawki leku. Kohorta B została zaprojektowana w celu oceny odpowiedzi na leczenie przy niższym stężeniu ocenianego leku, i pacjenci otrzymujący wcześniej beta-blokery mogli kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce).

W badaniu *PIONEER-HCM* uwzględniono kobiety i mężczyzn w wieku 18-70 lat, u których zdiagnozowano kardiomiopatię przerostową (HCM) zawężającą drogę odpływu z lewej komory serca (LVOT) – na podstawie grubości ściany lewej komory (≥ 15 mm lub ≥ 13 mm u chorych z przypadkami tej choroby w wywiadzie rodzinnym), oraz na podstawie wartości gradientu LVOT (spoczynkowego ≥ 30 mmHg oraz powysiłkowego ≥ 50 mmHg). Wymagano również, by pacjenci klasyfikowani do badania posiadali ocenę funkcjonalną według NYHA II lub III stopnia, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$, a także wskaźnik masy ciała (BMI) 18-37 kg/m².

W obu kohortach uwzględniono chorych w średnim wieku około 56-58 lat (ogólnie zakres wieku wynosił od 22 do 70 lat), przy czym w kohorcie A większość uwzględnionych chorych stanowili mężczyźni (63,6%), natomiast w kohorcie B rozkład płci był równomierny (ogółem, w badaniu uwzględniono 12

mężczyzn oraz 9 kobiet). W kohorcie A pacjenci mieli wyraźnie mniejsze BMI niż pacjenci w kohorcie B (29,7 vs 32,3 kg/m²), z kolei chorzy w kohorcie B wykazywali się niższym tętnem spoczynkowym w porównaniu z pacjentami uwzględnionymi w kohorcie A (62 vs 76 uderzeń/minutę). W ramach kohorty A uwzględniono więcej pacjentów klasyfikowanych w klasie II NYHA (64%), podczas gdy w kohorcie B udział pacjentów z klasą II oraz III był równy (50%).

Skuteczność kliniczna

Parametry hemodynamiczne – zmiana gradientu drogi odpływu lewej komory (LVOT). Zmiana gradientu LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym była głównym punktem końcowym badania *PIONEER-HCM*. Wartość tego parametru wynosiła wyjściowo 103 (SD: 50) mmHg, natomiast po 12 tygodniach leczenia wyniosła 19 mmHg (SD: 13); średnia zmniejszenie była statystycznie: -89,5 (95% CI: -138,3; -40,7) mmHg, $p = 0,008$. W kohorcie B zmiana wyniosła -25,0 (95% CI: -47,1; -3,0) mmHg i również była statystycznie, $p = 0,004$. W obu kohortach obserwowano również istotną poprawę gradientu LVOT mierzonego w spoczynku, a także po wykonaniu próby Valsalvy.

W kohorcie A po 12 tygodniach leczenia 8/11 (72,3%) chorych uzyskiwało wartość gradientu w LVOT poniżej 30 mmHg. W kohorcie B żaden z pacjentów nie uzyskał takiej wartości.

Zmiana spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Podczas leczenia MAV obserwowano spadek spoczynkowej LVEF, który wyniósł -14,6 (95% CI: -23,1; -6,2) punktów procentowych w kohorcie A, oraz -5,5 (95% CI: -9,8; -1,2) punktów procentowych w kohorcie B – wyniki te były istotne statystycznie.

Wydolność wysiłkowa – zmiana szczytowego zużycia tlenu (pVO_2). W obu kohortach w trakcie leczenia MAV odnotowano poprawę (zwiększenie) szczytowego zużycia tlenu – zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły 3,5 (95% CI: 1,2; 5,9) ml/kg/min w kohorcie A oraz 1,7 (95% CI: 0,03; 3,3) w kohorcie B, i w obu przypadkach wynik świadczył o istotnej statystycznie zmianie.

Wydolność wysiłkowa – zmiana stosunku wentylacji minutowej/zawartości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO_2). W obu rozpatrywanych kohortach obserwowano liczbową poprawę ocenianego parametru VE/VCO_2 (zmniejszenie wartości), ale wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w kohorcie B. Zmiana stosunku VE/VCO_2 w kohorcie A wyniosła -2,2 (95% CI: -6,1; 1,7), natomiast w kohorcie B: -2,5 (95% CI: -4,3; -0,7).

Zmiana punktacji duszności NRS. W obu kohortach obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę stopnia duszności, a jej wielkość była zbliżona i wyniosła -3,1 (95% CI: -4,1; -2,1) w kohorcie A oraz -3,0 (95% CI: -5,0; -1,0) w kohorcie B.

Eksploracyjne punkty końcowe. W badaniu odnotowano istotne zmniejszenie **objawów w klasyfikacji NYHA** w obu ocenianych kohortach: o -0,9 (95% CI: -1,4; -0,4) w kohorcie A oraz o -1,0 (95% CI: -1,3; -0,7) w kohorcie B. W obrębie kohorty A obserwowano istotną statystycznie i klinicznie zmianę wyniku **skali jakości życia KCCQ OS**: 14,4 (95% CI: 7,3; 21,5), podobnie w kohorcie B: 16,0 (95% CI: 0,3; 31,6). W obu kohortach odnotowano istotne zmniejszenie **markera niewydolności serca NT-proBNP**: mediana zmiany wyniosła w kohorcie A -425 pg/ml (IQR: -748; -68), natomiast w kohorcie B wynosiła -81 pg/ml (IQR: -637; -16). Zmiany ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego nie były istotne w obu rozpatrywanych kohortach i wynosiły odpowiednio dla ciśnienia skurczowego krwi -6,5 mmHg (95% CI: -16,8; 3,8) w kohorcie A oraz -9,2 mmHg (95% CI: -19,7; 1,3) w kohorcie B oraz 8,8 mmHg (95% CI: -0,1; 17,7) vs 1,2 mmHg (95% CI: -7,5; 9,9) dla ciśnienia rozkurczowego.

Dodatkowe punkty końcowe raportowane w doniesieniu *Heitner 2018*

W doniesieniu *Heitner 2018* odnaleziono dodatkowe wyniki, nie raportowane w głównej publikacji do badania (*Heitner 2019*): informacje o prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (E'), mierzonej od strony bocznej (*lateral*) ściany lewej komory serca, lub od strony przegrody (*septal*), stosunek prędkości napływu mitralnego (E) do E' (wyniki osobno dla dwóch wspomnianych pomiarów E'), ocenę objętości rozkurczowej lewej komory oraz wskaźnika objętości lewego przedsionka (LAVI). Obserwowano liczbową poprawę tych parametrów w obu kohortach, ale jedynie w kohorcie A niektóre z tych zmian były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Mawakamten był dobrze tolerowanym lekiem – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (80% zdarzeń) lub umiarkowany (19% zdarzeń), i większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych została uznana przez badaczy za niezwiązane ze stosowanym leczeniem (79% zdarzeń).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem MAV były zmniejszenie LVEF (3 zdarzenia uznane za na pewno związane z leczeniem) oraz migotanie przedsionków (5 zdarzeń o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem). W przypadku migotania przedsionków, 3 zdarzenia miały charakter przejściowy i ustąpiły u 2 pacjentów. Nie odnotowano przypadków

utrzymującej się arytmii, nie było również dowodów na wydłużenia odstępu QT u leczonych pacjentów, nawet przy wyższych dawkach leku. Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane klasyfikowane jako ciężkie (ang. *serious*), które zostało uznane za zdarzenie o dużym prawdopodobieństwie związku z leczeniem – był to przypadek migotania przedsionków u pacjenta z epizodami napadowego migotania przedsionków w przeszłości. Pacjent zakończył stosowanie mawakamtenu pomiędzy 3 a 4 tygodniem badania.

Pacjentom biorącym udział w badaniu zaoferowano udział w dodatkowej fazie wydłużonej, w ramach której mogli dalej stosować oceniany lek – z tej opcji skorzystało łącznie 13 pacjentów. Trwający monitoring (stan na 30 października 2018 roku) nie wykazał dodatkowych sygnałów bezpieczeństwa, u 10 pacjentów z okresem obserwacji przynajmniej 12 tygodni.

Faza wydłużona badania *PIONEER-HCM (PIONEER-OLE)*

W fazie *PIONEER-OLE* ostatecznie wzięło udział 13 (61,9%) pacjentów (średni wiek 57,8 [SD: 13,3], 69% mężczyźni, 92% stosujący beta-blokery), wśród nich 2 (15,4%) zakończyło leczenie beta-blokerami w trakcie badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali mawakamten w dawce początkowej 5 mg, zwiększanej w 6 tygodniu do odcelowej dawki (5, 10 lub 15 mg).

Ogółem, w kolejnych tygodniach leczenia mawakamtenem obserwowano poprawę ocenianych parametrów hemodynamicznych, wskaźników przerostu mięśnia sercowego, a także jakości życia – w większości przypadków (dla doniesień raportujących istotność statystyczną zmian), obserwowane wyniki były istotne statystycznie. W 156 tygodniu leczenia, u 11/12 (91,7%) pacjentów pozostających w badaniu obserwowano poprawę klasy czynnościowej wg NYHA o 1, natomiast tylko 1 (8,3%) pacjent pozostawał bez zmiany klasy NYHA po 156 tygodniach leczenia.

Leczenie było bardzo dobrze tolerowane i znaczna większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów, i tylko 1 (7,7%) zakończył leczenie z powodu wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego (przypadek wystąpienia raka dróg żółciowych).

11 Dyskusja

Kardiomiopatie to choroby mięśnia sercowego, w których występują strukturalne i czynnościowe nieprawidłowości bez jednoznacznej innej przyczyny w postaci choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, nabytej wady zastawkowej lub wrodzonej wady serca o takim stopniu ciężkości, że choroba ta mogłaby odpowiadać za obserwowany nieprawidłowy stan mięśnia sercowego (ESC 2008, ESC 2023). Zgodnie z klasyfikacją *European Society of Cardiology* (ESC) wyróżnia się kilka typów – niniejszy raport dotyczy oceny leczenia kardiomiopatii przerostowej zawężającej (oHCM, z ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*). Kardiomiopatię przerostową (HCM) definiuje się jako obecność przerostu mięśnia lewej komory serca (LV, z ang. *left ventricular*) – zwiększonej grubości ściany lewej komory serca z przerostem prawej komory (RV, z ang. *right ventricular*) lub bez niej lub zwiększonej masy LV, których nie można wytłumaczyć wyłącznie jej nieprawidłowym obciążeniem (ESC 2008, ESC 2023, Bilińska 2022). U około 25% chorych z HCM występuje zawężenie w drodze odpływu lewej komory (LVOT, z ang. *left ventricular outflow tract*), a u kolejnych około 30% zawężenie w LVOT występuje po prowokacji wysiłkiem fizycznym, po przedwczesnych skurczach komorowych, podczas próby Valsalvy lub po farmakologicznej stymulacji systemu adrenergicznego (Bilińska 2022).

Na ogół za przyczynę HCM uważane są mutacje genów kodujących białka sarkomeru sercowego – najczęściej mutacje genu kodującego łańcuch ciężki β -miozyny (stanowiące 30% rodzinnych postaci HCM) genu białka C wiążącego miozynę (około 30% rodzinnych postaci HCM), genu sercowej troponina T. Rzadziej pojawiają się mutacje genów innych białek, w tym α -tropomiozyny, aktyny, troponiny I, łańcucha lekkiego miozyny, tityny (Bilińska 2022). Według aktualnej klasyfikacji ESC do kardiomiopatii przerostowej zalicza się również uwarunkowane genetycznie zespoły oraz choroby układowe, w których występuje przerost mięśnia sercowego, m.in. amyloidozę i glikogenozy (ESC 2008, ESC 2023). Obraz kliniczny HCM jest zróżnicowany. Najczęstszym objawem podmiotowym jest duszność wysiłkowa, *orthopnoë* (nasilanie się duszności w pozycji leżącej), ból dławicowy, kołatania serca, zawroty głowy, omdlenia lub stany przedomdleniowe (zwłaszcza w postaci z zawężaniem drogi odpływu lewej komory). Pierwszą manifestacją HCM bywa w części przypadków nagłe zatrzymanie czynności serca w mechanizmie migotania komór (Bilińska 2022). Szacuje się, że u 10% chorych rozwija się skurczowa niewydolność serca (Bilińska 2022). Do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca używana jest skala NYHA – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (*New York Heart Association*), wykorzystująca stopień upośledzenia tolerancji wysiłku. Objawy przedmiotowe zależą od występowania zawężenia LVOT.

Celem rozpoznania zgodnie z wytycznymi ESC zaleca się multimodalne podejście do pacjentów podejrzewanych o kardiomiopatię, którego celem jest ustalenie i scharakteryzowanie fenotypu choroby oraz identyfikacja czynnika etiologicznego leżącego u jej podłoża. Kryterium rozpoznania HCM jest stwierdzenie za pomocą jakiegokolwiek badania obrazowego pogrubienia mięśnia sercowego ≥ 15 mm w ≥ 1 segmencie mięśnia lewej komory, którego nie można wytłumaczyć jedynie zwiększeniem obciążenia serca (*Bilińska 2022*). Zgodnie z wytycznymi ESC z 2023 r. rutynowe postępowanie diagnostyczne u wszystkich pacjentów objawowych powinno również obejmować ocenę LVOT – należy przeprowadzić echokardiografię 2D i dopplerowską w spoczynku oraz próbę Valsalvy (*ESC 2023*). Próba Valsalvy (z ang. *Valsalva manoeuvre*) polega na wykonaniu natężonego wydechu przy zamkniętej głośni, w czasie którego zwiększa się ciśnienie w klatce piersiowej, co powoduje liczne zmiany hemodynamiczne i uruchomienie wielu odruchów ze strony autonomicznego układu nerwowego (*Oko-Sarnowska 2015*). Stwierdzenie maksymalnego gradientu >30 mm Hg jest podstawą rozpoznania zawężenia LVOT (*Bilińska 2022*). W przypadku stwierdzenia LVOT ≥ 50 mm Hg można rozważyć leczenie inwazyjne u chorych z opornością na farmakoterapię. U pacjentów objawowych zaleca się wykonanie echokardiografii obciążeniowej (*ESC 2023*).

Przebieg naturalny zależy od stopnia przerostu mięśnia, wielkości gradientu w drodze odpływu, skłonności do arytmii (zwłaszcza migotania przedsionków i arytmii komorowych) (*Bilińska 2022*). Obecność kardiomiopatii przerostowej jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie (przeżycie) w porównaniu do populacji ogólnej. Często chorzy dożywają późnego wieku, ale zdarzają się też nagłe zgony w młodym wieku (tzw. nagła śmierć sercowa; SCD, z ang. *sudden cardiac death*), czasami jako pierwsza manifestacja HCM oraz niewydolność serca (*Bilińska 2022*). Oszacowano, że ryzyko SCD waha się od 0,5% do 6% rocznie u dorosłych z HCM (*Marian 2003, Hong 2022*).

Chorzy z HCM bez objawów podmiotowych nie wymagają leczenia farmakologicznego, wskazana jest jedynie obserwacja, natomiast u chorych z HCM z objawami podmiotowymi stosuje się leczenie farmakologiczne lub zabiegi inwazyjne (*Bilińska 2022*). Leczenie farmakologiczne chorych z HCM obejmuje głównie podawanie: β -blokerów (BBSs, z ang. *beta-blockers*), ze stopniowym zwiększaniem dawki w zależności od obserwowanej skuteczności i tolerancji leku (konieczna jest stała kontrola ciśnienia tętniczego, tętna i EKG) lub blokerów kanału wapniowego (CCBs, z ang. *calcium channel blockers*): werapamilu (w przypadku nietolerancji β -blokerów lub przeciwwskazań do ich stosowania) lub diltiazemu (w przypadku nietolerancji β -blokerów lub werapamilu lub przeciwwskazań do ich stosowania). U pacjentów z objawami występującymi pomimo opisanego powyżej leczenia zaleca się dodanie mawakamtenu lub ewentualnie dizopiramidu (w dawce zwiększanej do maksymalnej tolerowanej, konieczna jest

kontrola odstępu QTc) do opisanego powyżej najlepszego leczenia standardowego/objawowego (SoC, z ang. *standard of care*). W zależności od dodatkowych czynników leczenie to może być modyfikowane poprzez dodanie innych leków/wycofanie ich stosowania.

U pacjentów z oHCM obserwuje się postępujące pogarszanie się czynności serca i są oni bardziej narażeni na ryzyko rozwoju niewydolność serca oraz objawy dysfunkcji skurczowej i migotania przedsionków, które nasilają ryzyko udaru zakrzepowo-zatorowego. Ponadto u pacjentów z oHCM występuje zwiększone ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowa (SCD), która jest bezpośrednio związana z występującymi w tej grupie pacjentów zmianami w budowie i funkcjonowaniu serca, m.in. zmianami gradientu LVOT, pogrubieniem ściany i zmniejszoną objętością lewego przedsionka serca. Z objawowością oHCM związane jest nieuchronne pogorszenie jakości życia chorych, w tym lęk przed SCD. Objawy choroby i konieczność ograniczenia codziennej aktywności przekładają się również na zmniejszenie aktywności zawodowej pacjentów, generując koszty pośrednie dla systemu opieki socjalnej. Nasilające się dolegliwości są także przyczyną częstszych wizyt lekarskich czy konieczności hospitalizacji, podwyższając koszty bezpośrednie leczenia chorych na oHCM.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że głównym celem leczenia oHCM jest złagodzenie objawów, poprawa funkcjonowania i optymalizacja jakości życia pacjentów. Do tej pory w rutynowej praktyce klinicznej stosowane były leki z dwóch grup, BBs i CCBs, jednak z uwagi na ich mechanizm działania oraz przy braku wyników badań z randomizacją dla tych terapii prowadzonych w populacji chorych na oHCM należałoby je traktować jako terapie objawowe, podawane głównie na zasadzie empirycznej dodatkowo obarczone przy długoterminowym stosowaniu niekorzystnym profilem działań niepożądanych. Z tego względu niezaspokojoną potrzebą pacjentów pozostaje udostępnienie leku działającego przyczynowo, o udowodnionej skuteczności zarówno w zakresie objawów choroby oraz punktów typu PROs, jak jakość życia pacjentów.

Mawakamten – lek stanowiący przedmiot niniejszej analizy, jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerostowej kardiomiopatii zawężającej działającym przyczynowo (selektywny inhibitor miozyny sercowej). Na terenie Stanów Zjednoczonych lek ten otrzymał rejestrację w dniu 28 kwietnia 2022 r., uzyskując wcześniej status terapii przełomowej (*breakthrough therapy designation*) i leku sierocego (*orphan drug designation*) (FDA Camzyos 2022). W krajach Unii Europejskiej lek ten został pierwszy raz dopuszczony do obrotu w dniu 26 czerwca 2023 r. (KE Camzyos 2023). Mawakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej, zmniejszającym kurczliwość mięśnia sercowego poprzez hamowanie nadmiernego tworzenia mostka poprzecznego miozyna-aktyna, który

powoduje nadkurczliwość, przerost lewej komory i zmniejszoną podatność rozkurczową. Mawakamten zmienia również stan ogólnej populacji miozyny na bardzo zrelaksowany, oszczędzający energię, ale z możliwością rekrutacji. W badaniach klinicznych i przedklinicznych mawakamten zmniejszał biomarkery stresu ściany serca, nadmierną kurczliwość serca oraz zwiększał podatność rozkurczową. Jest to lek dostępny co znacząco ułatwia jego podaż pacjentom – można przyjmować go w domu, nie trzeba udawać się do ośrodków medycznych.

Produkt leczniczy Camzyos jest wskazany do leczenia objawowej (klasa II–III według NYHA) kardiomiopatii przerostowej zawężającej u dorosłych pacjentów (*ChPL Camzyos 2023*), jako leczenie dodane do stosowanego już przez pacjentów najlepszego leczenia standardowego/objawowego (SoC). Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, do terapii lekiem Camzyos kwalifikowani będą dorośli pacjenci z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM), z klasą II–III wg NYHA (objawy co najmniej w postaci duszności, kołatania serca lub zmęczenia podczas zwykłej aktywności fizycznej), z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ (mawakamten, inhibitor miozyny, zmniejsza LVEF i może spowodować niewydolność serca wywołaną dysfunkcją skurczową, definiowaną jako objawowa LVEF $< 50\%$, wtedy leczenie należy przerwać na 4 tygodnie oraz dopóki LVEF nie osiągnie wartości $\geq 50\%$, *ChPL Camzyos 2023*), z gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji (określający ciężkość utrudnienia przepływu krwi, predyktor niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego, wartość progowa do rozważenia leczenia inwazyjnego), stosujący co najmniej leczenie beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego (lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do tych terapii) – czyli najlepsze leczenie standardowe (SoC), zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów objawowych. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się więc w populacji rejestracyjnej dla leku Camzyos, a szczegółowe kryteria programu lekowego definiują tylko obecność najlepszego leczenia standardowego SoC zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz ciężkość zaburzeń hemodynamicznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do raportu włączono 3 wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające leczenie mawakamtenem (MAV) w porównaniu do placebo (PBO), dodane do standardowej terapii (SoC), u dorosłych chorych z rozpoznaną, objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*): *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* i *VALOR-HCM*. Wyniki tych badań zaprezentowano oddzielnie oraz wykonywano syntezę ilościową (metaanalizę) gdy było to możliwe. Zidentyfikowano również jedną próbę bez randomizacji – badanie *PIONEER-HCM*, będące prospektywną próbą kliniczną 2 fazy, prowadzoną bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej, której głównym celem była ocena

wpływu terapii mawakamtenem na zmniejszenie wartości szczytowego LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym, w trakcie 12-tygodniowej terapii.

W badaniach z randomizacją leczenie mawakamtenem oceniano w populacji chorych z objawową kardiomiopatią przerostową w klasach NYHA II-III, u których stosuje się co najmniej leczenie beta-blokerami (BB) lub blokerami kanału wapniowego (CCB) lub mają przeciwwskazania do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ i gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg po prowokacji lub po próbie wysiłkowej. Populacja ta odpowiadała populacji docelowej raportu, która ma być kwalifikowana do programu lekowego. W badaniu *VALOR-HCM* oceniano populację w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym – u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji się do miektomii przegrody międzykomorowej lub ablacji alkoholowej przegrody międzykomorowej (zabiegi SRT), z ciężkimi objawami oHCM, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leków. W badaniu tym oceniano wpływ mawakamtenu na poprawę stanu klinicznego i ograniczenie potrzeby stosowania zabiegów inwazyjnych. Jak wspomniano, w analizowanych badaniach klinicznych mawakamten był badany jako terapia dodana do SoC (z ang. *Standard of Care*) w porównaniu do placebo + SoC. Standardowe leczenie kardiomiopatii przerostowej w badaniach *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-CN* stanowiły beta blokery (BB) lub blokery kanału wapniowego (CCB) w monoterapii w stabilnych dawkach – w badaniach tych terapia standardowa była łagodniejsza niż w *VALOR-HCM*, gdzie w ramach standardowej terapii stosowano leki w maksymalnych tolerowanych dawkach, w monoterapii lub skojarzeniu, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid (w pozostałych badaniach ze dizopiramid był zabroniony ze względów bezpieczeństwa).

We wszystkich badaniach oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) mawakamtenu względem placebo, dodanych do SoC w zakresie ocenianych punktów końcowych. W badaniach tych nie oceniano jednak twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite. Mimo iż rozpoznanie oHCM, prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych i niewydolności serca jest obarczone niekorzystnym rokowaniem i wysokim ryzykiem śmiertelności u objawowych pacjentów, a podstawowym celem leczenia niewydolności serca pozostaje zmniejszenie śmiertelności, to należy zauważyć, że częstość występowania oHCM w populacji ogólnej jest bardzo niska, a oceniany mawakamten przez amerykański organ rejestracyjny FDA został uznany za lek sierocy. Przeprowadzenie próby klinicznej z mocą statystyczną umożliwiającą ocenę przeżycia całkowitego w przypadku rzadkich schorzeń o powolnym, wieloletnim przebiegu jest wyjątkowo utrudnione i wymagałaby wieloletniej obserwacji, dlatego zasadnym jest poddanie ocenie punktów końcowych wiążących się z przebiegiem choroby, zmianami jej nasilenia/objawowości, które związane są z przeżyciem chorych. Jak wskazano w wytycznych EMA w ocenie pacjentów należy uwzględnić

obiektywną ocenę stanu funkcjonalnego chorych, a w przypadku populacji klasyfikowanych jako chorzy z wysoce niezaspokojonymi potrzebami klinicznymi ocena taka może być traktowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy (EMA 2017). Z tego względu w badaniach klinicznych w ramach oceny skuteczności klinicznej ocenie poddano parametry związane z nasileniem objawów choroby w oparciu o pomiary parametrów hemodynamicznych/czynnościowych i morfologicznych ocenianych w badaniach echokardiograficznych i/lub MR (których poprawa potwierdza przyczynowe działanie leku), ocenę nasilenia objawów w poszczególnych klasach wg NYHA (w tym z poprawą o ≥ 1 klasę czynnościową wg NYHA, co świadczy o uzyskaniu efektu terapeutycznego w zakresie zmniejszenia ciężkości objawów niewydolności serca), parametrów pozwalających na pomiar rzeczywistej wydolności wysiłkowej pacjentów oraz ogółem parametrów kardiologicznych. Istotne jest również uwzględnienie w ocenie parametrów odnoszących się do dobrostanu chorego, tj. punktów końcowych typu PROs. Należy do nich m.in. ocena jakości życia, którą należy przeprowadzić z użyciem powszechnie akceptowanych kwestionariuszy, a także ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Głównym punktem końcowym w daniu *EXPLORER-HCM* była odpowiedź kliniczna na leczenie, zdefiniowana jako uzyskanie poprawy pVO_2 o $\geq 1,5$ ml/kg/min (wydolność wysiłkowa) oraz poprawy o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, lub uzyskanie poprawy pVO_2 o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA (złożony punkt końcowy). Wykazano, że dodanie mawakamtenu do standardowej terapii istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania tak zdefiniowanej odpowiedzi klinicznej (oraz poszczególnych jej składowych). Leczenie mawakamtenem skutecznie zmniejszało gradient LVOT oraz znacząco zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako redukcja gradientu LVOT < 30 mmHg i uzyskanie klasy NYHA I. Wykazano więc, że terapia mawakamtenem umożliwia wyraźne złagodzenie objawów i zmniejszenie niedrożności LVOT. Wysoki gradient LVOT świadczy o zawężeniu drogi odpływu z lewej komory serca, służącym klasyfikacji ciężkości zaburzeń hemodynamicznych oHCM. Parametr ten mierzono spoczynkowo, a także po wysiłku fizycznym oraz po wykonaniu przez pacjenta próby Valsalvy (nasilonej próbie wydychania powietrza przy zamkniętych ustach i nosie, po uprzednim głębokim wdechu). Poprawę obserwowano już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywała się ona przez cały okres leczenia.

Mawakamten (inhibitor miozyny) zmniejsza LVEF i może spowodować niewydolność serca wywołaną dysfunkcją skurczową, definiowaną jako objawowa LVEF $< 50\%$, wtedy leczenie należy przerwać na 4 tygodnie oraz dopóki LVEF nie osiągnie wartości $\geq 50\%$. W badaniach zaobserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, ale było ono niewielkie. Tylko u kilku pacjentów badania *EXPLORER-*

HCM przyjmujących mawakamten LVEF rozwinęła się poniżej 50%, która powróciła do normy po czasowym przerwaniu leczenia u wszystkich pacjentów i nie skutkowała zakończeniem badania.

Również w przypadku wpływu mawakamtenu na jakość życia chorych wykazano znamienne statystycznie i klinicznie poprawę. Oceny wyników dla punktów końcowych raportowanych przez pacjentów przy użyciu KCCQ-CSS i nowego HCMSQ-SoB (ocena duszności), zaprojektowanego specjalnie do oceny obciążenia objawowego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, wykazały korzystny wpływ mawakamtenu na subiektywne samopoczucie. Warto zauważyć, że poprawa obserwowana w wynikach KCCQ-CSS jest kilkakrotnie większa niż obserwowana w badaniach leków na niewydolność serca z ostatnich kilku lat i stanowi prawie połowę tej osiągniętej po umieszczeniu urządzenia wspomagającego lewą komorę w przypadku schyłkowej niewydolności serca (*Olivotto 2020*). Obserwowanej korzyści klinicznej towarzyszyło zmniejszenie stężeń NT-proBNP i hscTnl (wysokoczułych troponin sercowych I). Redukcja stężeń tych biomarkerów jest korzystnym efektem terapii, ponieważ ich wysoki poziom powiązany jest ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca i zgonem oraz ma wartość prognostyczną i służy monitorowaniu skuteczności terapii.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *VALOR-HCM* głównym celem była ocena wpływu leczenia mawakamtenem na możliwość rezygnacji z inwazyjnej procedury zmniejszenia przegrody międzykomorowej (SRT, ang. *septal reduction therapy*) – jako główny w badaniu oceniano złożony punkt końcowy, obejmujący możliwość kwalifikacji pacjenta do procedury SRT lub decyzję pacjenta o wykonaniu procedury SRT, po 16 tygodniach leczenia mawakamtenem dodanym do standardowej terapii, lub samą standardową terapią. W badaniu tym wykazano, że terapia mawakamtenem istotnie zmniejszała ryzyko wykonania procedury SRT lub kwalifikacji do tej procedury. Dodanie mawakamtenu do standardowego leczenia na tyle poprawiało więc objawy choroby pacjenta, że umożliwiało uniknięcie konieczności zastosowania inwazyjnej procedury, co jest bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia, ze względu na wysokie ryzyko powikłań i śmiertelności związane z tego typu procedurami, szczególnie w ośrodkach o małej liczbie przeprowadzanych zabiegów. Nieudane procedury mogą wymagać powtórnych interwencji, częstego wszczepiania stymulatorów i długiego pobytu w szpitalu. W związku z tym SRT najlepiej wykonywać w doświadczonych ośrodkach, w których śmiertelność jest znacznie niższa od średniej krajowej. Istnieje jednak niewiele ośrodków charakteryzujących się dużą liczbą zabiegów, co może ograniczać dostęp pacjentów do optymalnych wyników SRT (*Desai 2022*). Wyniki badania *VALOR-HCM* stanowią więc dowód, że mawakamten jest postępowaniem przyczynowym pozwalającym na uniknięcie konieczności wykonania SRT u pacjentów z oHCM z nasilonymi objawami i opornością na farmakoterapię.

Badanie bez randomizacji *PIONEER-HCM* typu *proof-of-concept* było prospektywną próbą kliniczną 2 fazy, prowadzoną bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej, której głównym celem była ocena wpływu terapii mawakamtenem na zmniejszenie wartości szczytowego LVOT mierzonego po wysiłku fizycznym, w trakcie 12-tygodniowej terapii. Należy jednak zaznaczyć, że analizy statystyczne założonych punktów końcowych wykonywały niezależne od sponsora podmioty, a niezależna komisja monitorowała sygnały bezpieczeństwa pojawiające się w badaniu. W badaniu tym wykazano znaczną korzyść kliniczną z leczenia mawakamtenem chorych na oHCM, powodując zmniejszenie stopnia zawężenia LVOT oraz poprawę wydolności wysiłkowej i objawów.

Mawakamten był dobrze tolerowany, zarówno jako lek dodany do standardowej terapii beta blokerami lub blokerami kanałów wapniowych, jak również w monoterapii u niewielkiego odsetka pacjentów. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, oraz większość obserwowanych AEs została uznana przez badaczy za niezwiązane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożdanymi związanymi ze stosowaniem MAV były zmniejszenie LVEF oraz migotanie przedsionków. Profil bezpieczeństwa mawakamtenu był podobny do profilu placebo.

Wszystkie badania analizowane w raporcie oceniały populację bardzo dobrze reprezentującą populację docelową raportu, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną korzyść kliniczną ze stosowania mawakamtenu. Lek był dobrze tolerowany – większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, oraz większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych została uznana przez badaczy za niezwiązane ze stosowanym leczeniem. Ponadto, co istotne dla pacjentów, lek ma postać kapsułki i podawany jest doustnie.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Zgodnie z wytycznymi EMA podstawowym celem leczenia niewydolności serca, będącej konsekwencją zmian morfologicznych i zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu kardiomiopatii przerostowej zawężającej jest zmniejszenie śmiertelności i z tego względu w analizie należy rozważyć uwzględnienie oceny przeżycia całkowitego. Niemniej w analizowanych badaniach RCT nie założono ustawienia mocy statystycznej badania na ocenę punktów końcowych związanych ze śmiertelnością. Należy zauważyć, że oHCM jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, a mawakamten został uznany przez amerykański organ rejestracyjny FDA za lek sierocy. W związku z tym zaprojektowanie badania z odpowiednią liczebnością populacji do oceny przeżycia całkowitego, wymagającego dodatkowo długookresowej, wieloletniej obserwacji jest w tym przypadku nierealistyczne. Należy jednak podkreślić, że w przeprowadzonych, stosunkowo licznych i wiarygodnych próbach klinicznych szczegółowej ocenie poddano punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, zmianami jej nasilenia/objawowości, korelujące z przeżyciem chorych, a także uwzględniono obiektywną ocenę stanu funkcjonalnego chorych, co jest zgodne z wytycznymi (EMA 2017). W badaniach *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM* analizowano liczne punkty końcowe o udowodnionym związku z przebiegiem choroby (w tym parametry hemodynamiczne/czynnościowe i morfologiczne serca, zwłaszcza gradient LVOT, którego zmniejszenie potwierdza działanie przyczynowe leku), związane z nasileniem objawów klinicznych (klasa czynnościowa wg NYHA, wydolność wysiłkowa), biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca, a także jakość życia (punkty końcowe typu PROs), co pozwala jednoznacznie potwierdzić skuteczność kliniczną interwencji.

Ograniczenia badań

- Założone w protokole kryteria włączenia do badania *VALOR-HCM* były szersze niż kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego, gdyż obejmowały także IV klasę czynnościową wg NYHA. Jednak ostatecznie do próby *VALOR-HCM* włączono tylko jednego pacjenta z objawami o nasileniu IV klasy czynnościowej wg NYHA, a pozostali chorzy mieli objawy o nasileniu II (7,1%) lub III (92,0%) wg NYHA.
- W badaniach RCT *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN*, *VALOR-HCM* nie genotypowano pacjentów pod kątem CYP2C19 w celu ustalenia odpowiedniej dawki MAV, co jest zalecane w ChPL oraz zapisach

programu lekowego. W badaniach początkowo wszyscy pacjenci stosowali taką samą dawkę leku, zgodnie z protokołem, w próbach *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM* rozpoczynano leczenie MAV w dawce 5 mg raz dziennie, a w próbie *EXPLORER-CN* 2,5 mg raz dziennie (jest to dawka zalecana zgodnie z ChPL dla osób z wolnym metabolizmem CYP2C19, badanie było prowadzone w populacji rasy żółtej, gdzie częstość tego wariantu jest wyższa). U pacjentów z fenotypem wskazującym na wolny metabolizm CYP2C19 może wystąpić kilkukrotny wzrost ekspozycji na MAV, a jednym z głównych niebezpieczeństw z tym związanych jest zwiększenie ryzyka wystąpienia dysfunkcji skurczowej w porównaniu z osobami z prawidłową szybkością metabolizmu CYP2C19. Jednak w każdym z badań prowadzonych w warunkach eksperymentalnych, pacjentów zgodnie z protokołem regularnie monitorowano pod kątem frakcji wyrzutowej lewej komory. W przypadku obniżenia LVEF poniżej ustalonej granicy czasowo lub trwale przerywano leczenie MAV. W sytuacji czasowego przerwania leczenia, jeśli spełnione zostały kryteria do ponownego włączenia MAV, rozpoczynano leczenie w dawce o jeden stopień niższej niż stosowana wcześniej (najniższa dawka w próbach *EXPLORER-HCM*, *VALOR-HCM* – 2,5 mg, a w badaniu *EXPLORER-CN* – 1 mg). Włączenie zgodnie z zapisami programu lekowego do praktyki klinicznej genotypowania CYP2C19 celem ustalenia optymalnej wyjściowej dawki leku dodatkowo zwiększy profil bezpieczeństwa mawakamtenu.

- Liczebność populacji w analizowanych badaniach RCT była stosunkowo niewielka, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że oHCM jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, a mawakamten został uznany przez amerykański organ rejestracyjny FDA za lek sierocy, co ogranicza dostępność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do badań.
- Z badania *EXPLORER-HCM* wykluczono pacjentów leczonych dizopiramidem oraz dopuszczono stosowanie beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego jedynie w monoterapii, natomiast w badaniu *VALOR-HCM*, prowadzonego w bardziej zaawansowanej klinicznie populacji, dopuszczono stosowanie wszystkich tych leków w dowolnych kombinacjach.
- W badaniu II fazy *PIONEER-HCM* kohorta A (N = 11), służąca ocenie farmakokinetyki oraz farmakodynamiki, otrzymywała mawakamten w monoterapii. Natomiast w badaniu *EXPLORER-CN* prowadzonym w populacji rasy żółtej (gdzie obserwuje się niższą średnią masę ciała oraz większą częstość występowania wolnego metabolizowania CYP2C19) dopuszczono także dawkę 1 mg mawakamtenu.

13 Wnioski końcowe

Kardiomiopatia przerostowa zawężająca prowadzi do upośledzenia funkcji rozkurczowej pogrubionej komory międzykomorowej serca, zaburzeń hemodynamicznych związanych ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, a w konsekwencji do niewydolności serca. Prowadzi to do obniżenia jakości życia, znacznego ograniczenia aktywności życiowych i wydolności fizycznej oraz jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie i przeżycie u tych pacjentów. W tej rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie chorobie istnieją silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne, dostępne jest jedynie empiryczne leczenie objawowe (beta-blokery i blokery kanału wapniowego), a w cięższych postaciach opornych na farmakoterapię, ze znacznym ograniczeniem wydolności fizycznej i/lub omdleniami związanymi z wysiłkiem, należy rozważyć inwazyjną korekcję przegrody międzykomorowej.

Mawakamten jest pierwszym przyczynowym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerostowej kardiomiopatii zawężającej, stosowanym doustnie. Jest to selektywny i odwracalny inhibitor miozyny sercowej, a jej hamowanie normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.

W wiarygodnych badaniach klinicznych z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, obejmujących docelową populację dorosłych pacjentów z objawową (klasa II-III NYHA) kardiomiopatią przerostową zawężającą, pomimo stosowania co najmniej leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego (lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do tych terapii), z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF 55% i powyżej oraz gradientem LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji, spójnie wykazano, że zastosowanie mawakamtenu dodanego do najlepszego leczenia objawowego znamienne zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, obejmującej poprawę objawów i klasy czynnościowej NYHA oraz zmniejszenie gradientu LVOT, a także poprawy wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i morfologicznych serca, zmniejszenia stężenia biomarkerów niewydolności i uszkodzenia serca, a także prowadzi do znamiennej statystycznie i klinicznie poprawy jakości życia oraz możliwości uniknięcia konieczności leczenia inwazyjnego, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

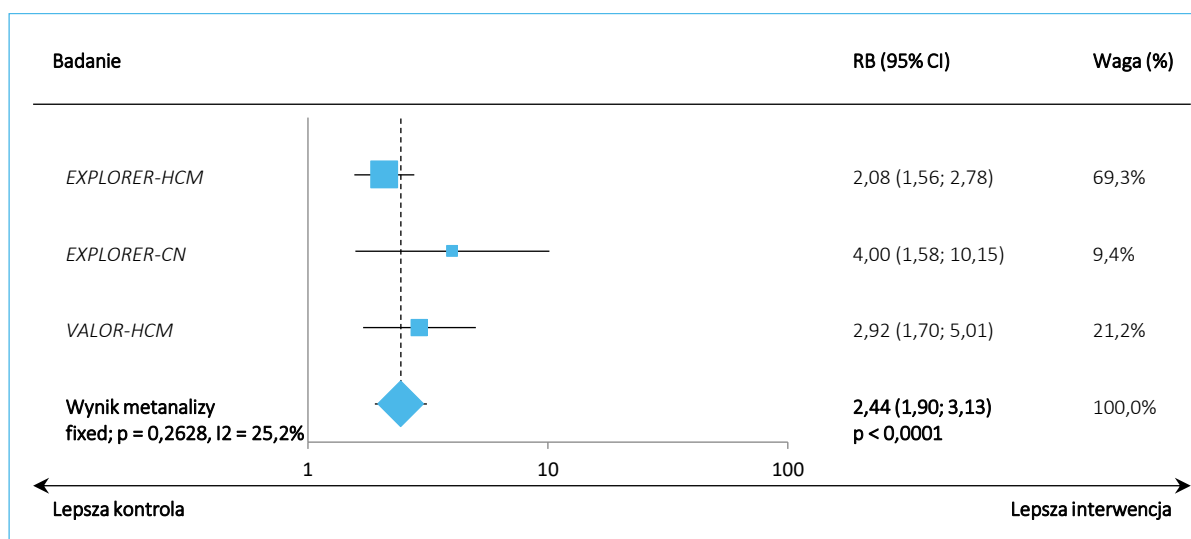
Biorąc pod uwagę konsekwencje zdrowotne w tej jednostce chorobowej, silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz wiarygodne i przekonujące wyniki badań klinicznych, objęcie refundacją tego nowoczesnego leczenia będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

14 Załączniki

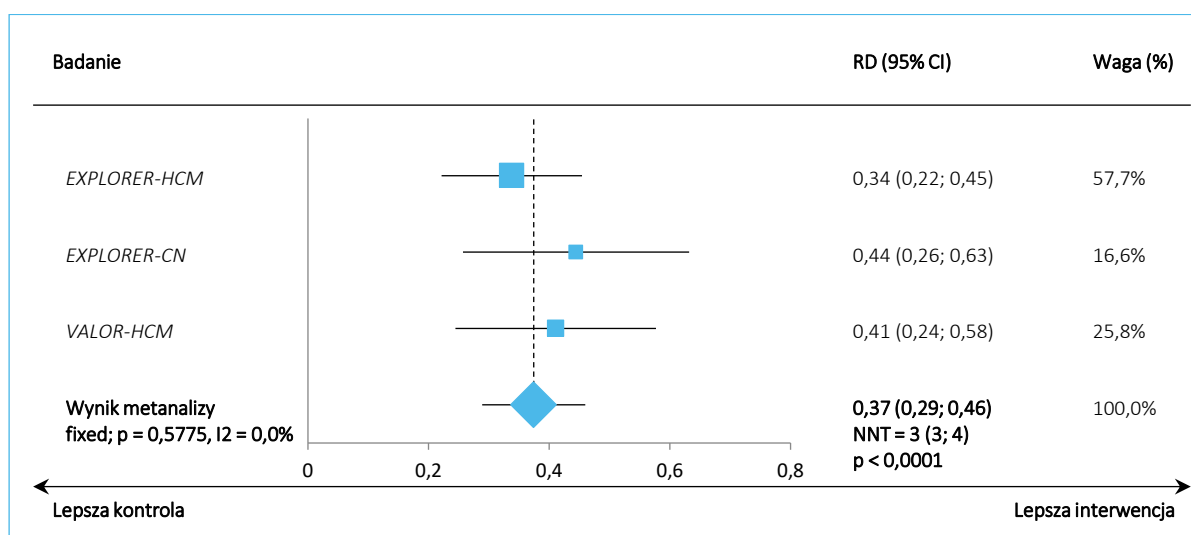
14.1 Wyniki metaanaliz efektów obliczonych na podstawie surowych danych

14.1.1 Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1

Wykres 26. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena korzyści względnej (RB); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.

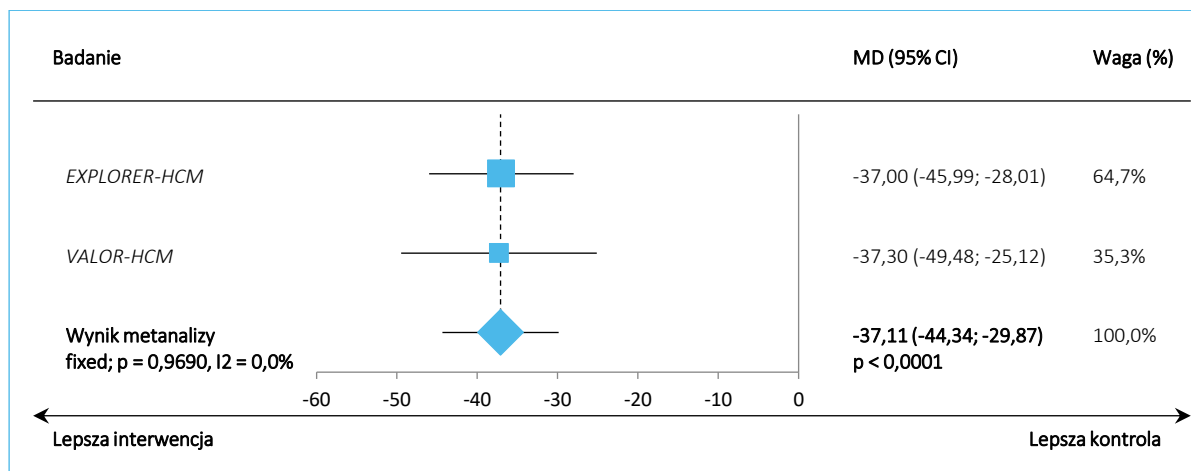


Wykres 27. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena różnicy ryzyka (RD); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



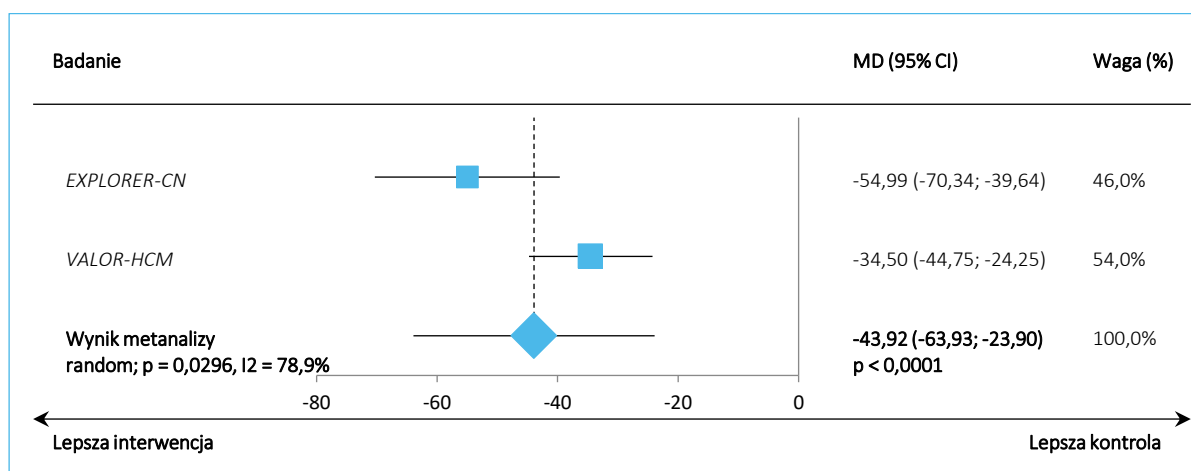
14.1.2 Gradient w LVOT mierzony po wysiłku

Wykres 28. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



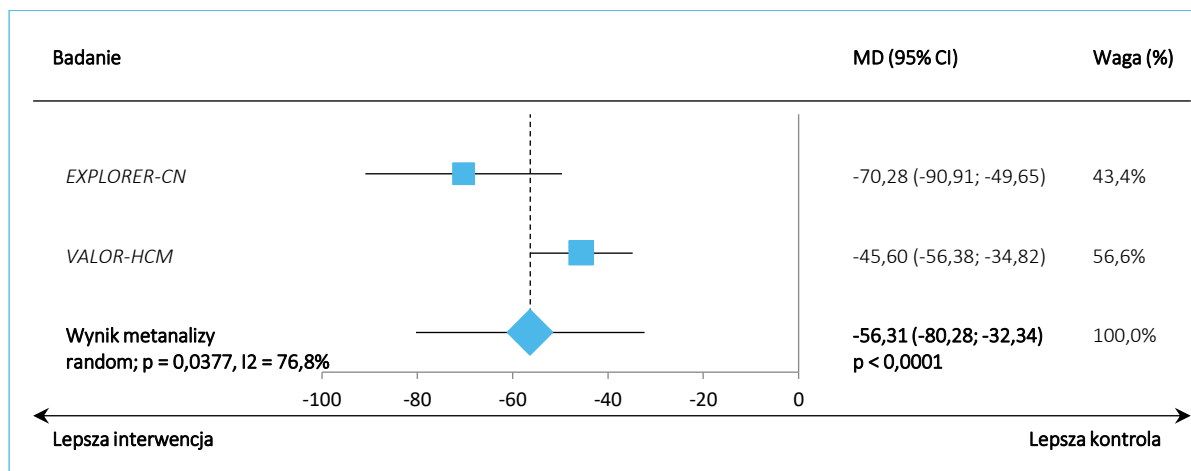
14.1.3 Gradient w LVOT mierzony w spoczynku

Wykres 29. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



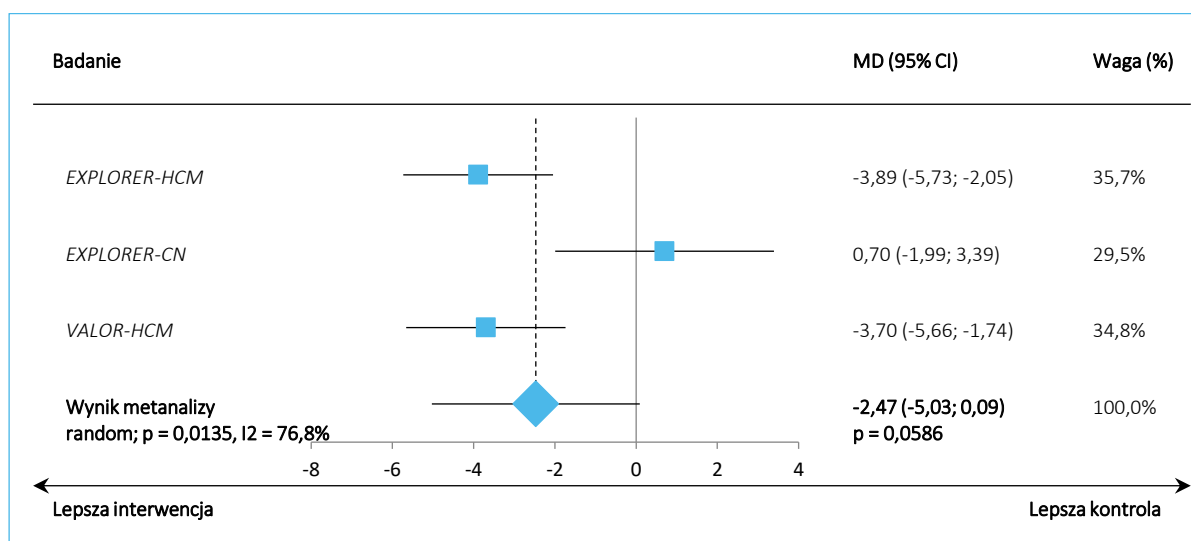
14.1.4 Gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalvy

Wykres 30. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.



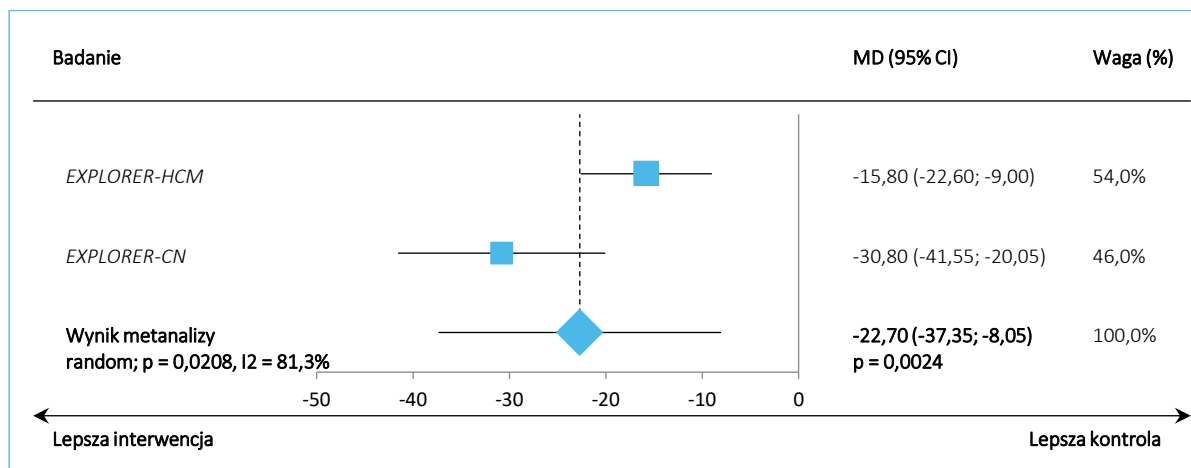
14.1.5 Zmiany LVEF

Wykres 31. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVEF; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM*, *EXPLORER-CN* oraz *VALOR-HCM*.

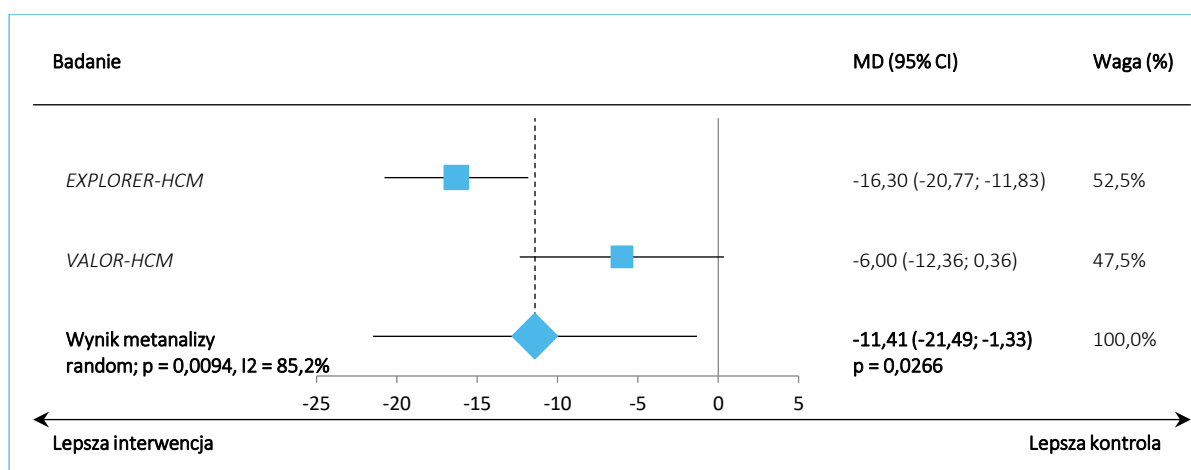


14.1.6 Zmiany LVMI

Wykres 32. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 1); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.

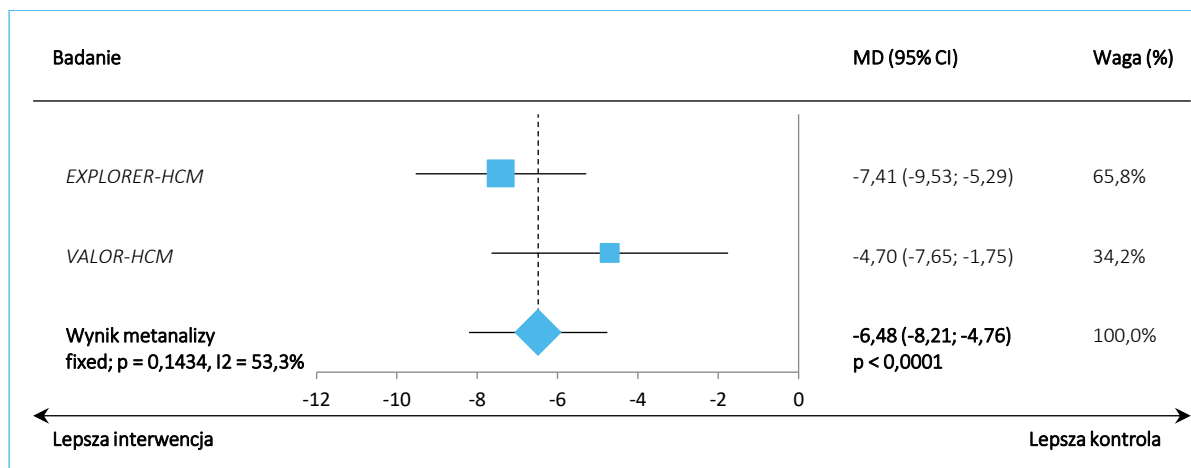


Wykres 33. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 2); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *EXPLORER-CN*.



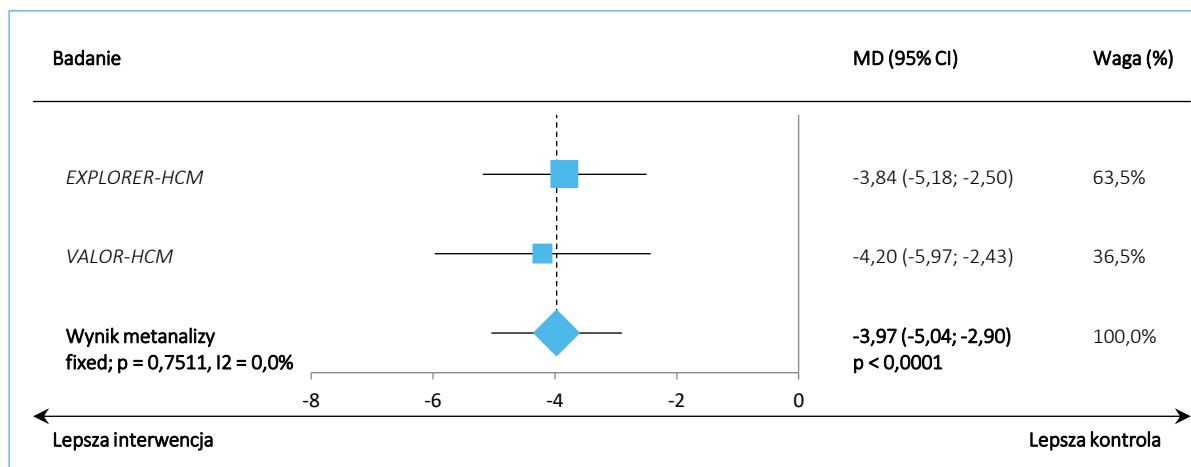
14.1.7 Zmiany LAVI

Wykres 34. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.



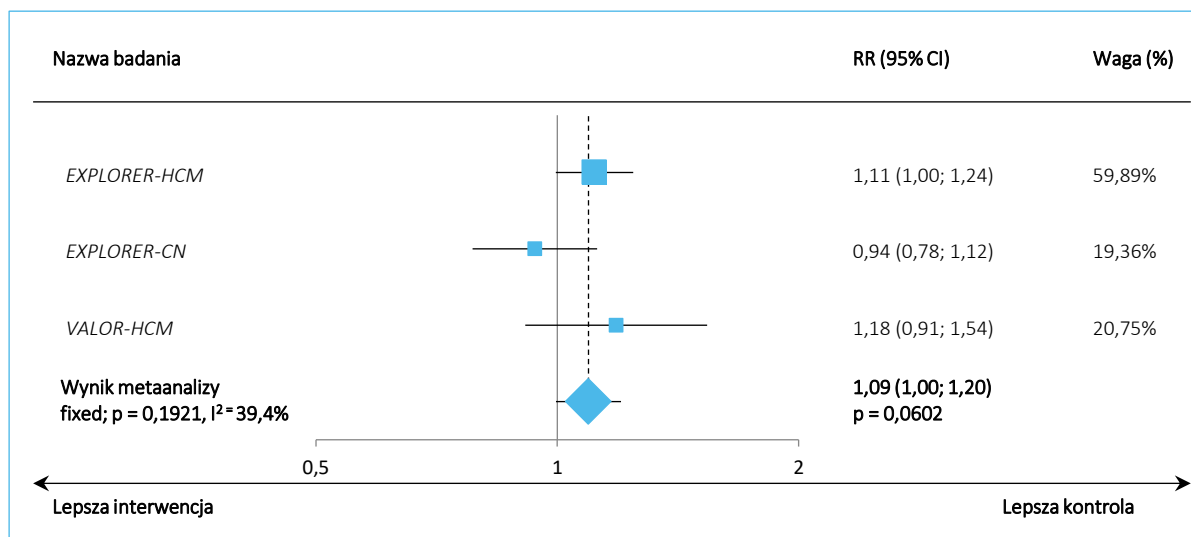
14.1.8 Stosunek prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E')

Wykres 35. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony bocznej (*lateral*); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań *EXPLORER-HCM* oraz *VALOR-HCM*.

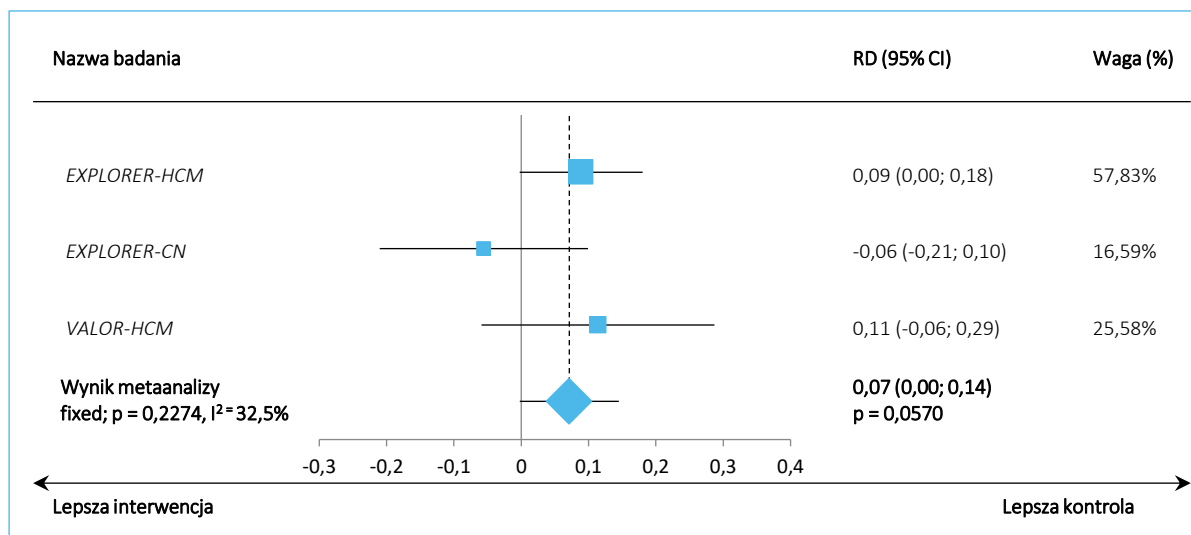


14.2 Wykresy metaanaliz do bezpieczeństwa badań EXPLORER-CN, EXPLORER-HCM i VALOR-HCM

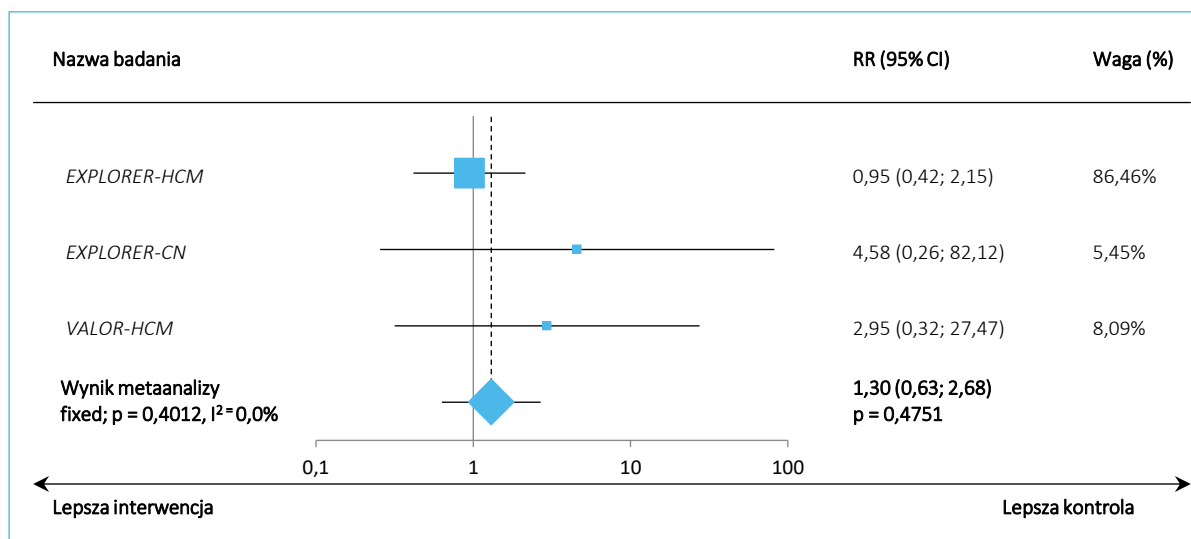
Wykres 36. Odsetek chorych z ≥ 1 TEAEs – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



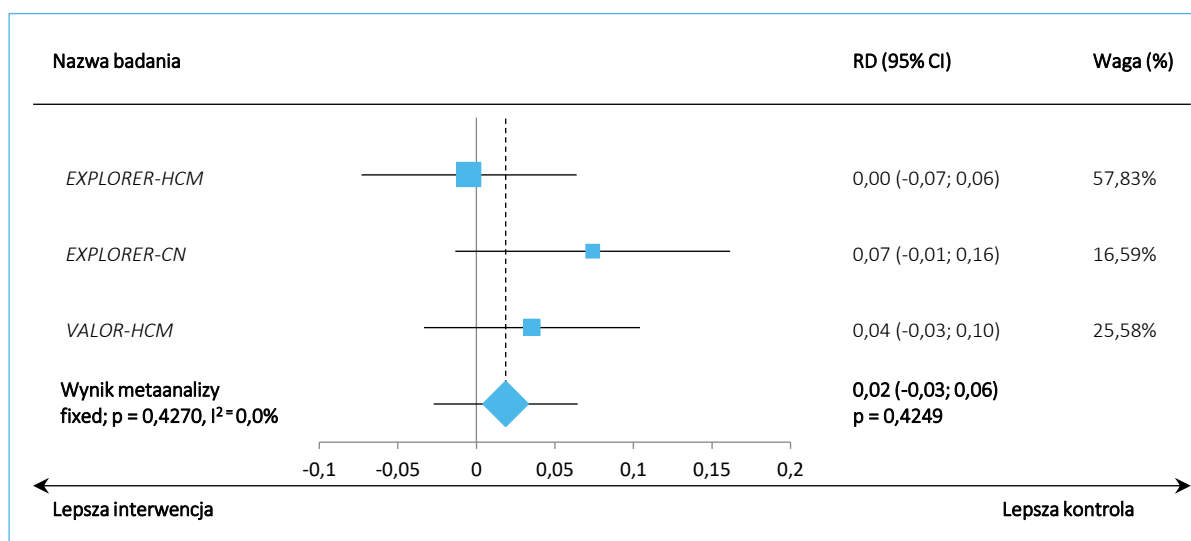
Wykres 37. Odsetek chorych z ≥ 1 TEAEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



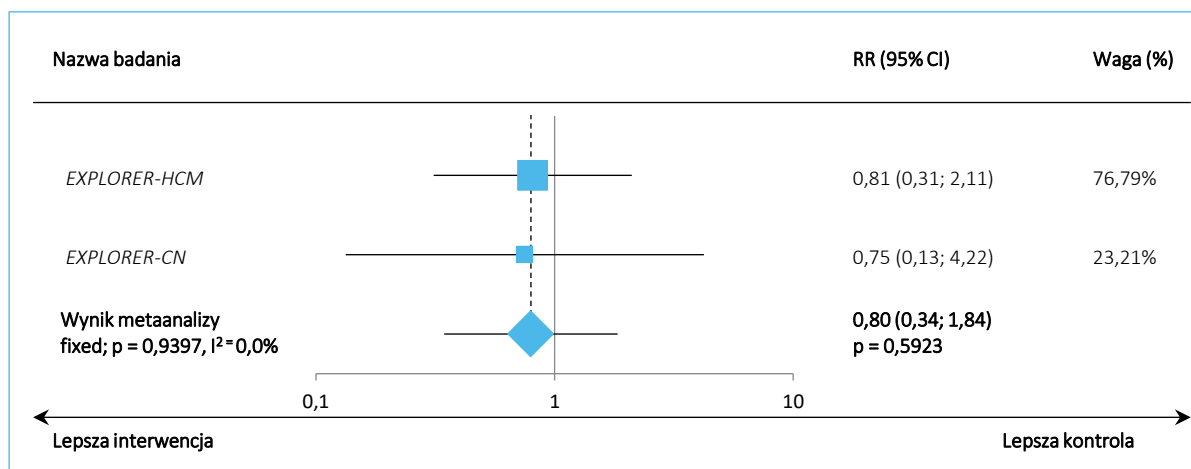
Wykres 38. Odsetek chorych z ≥ 1 ciężkie AEs – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



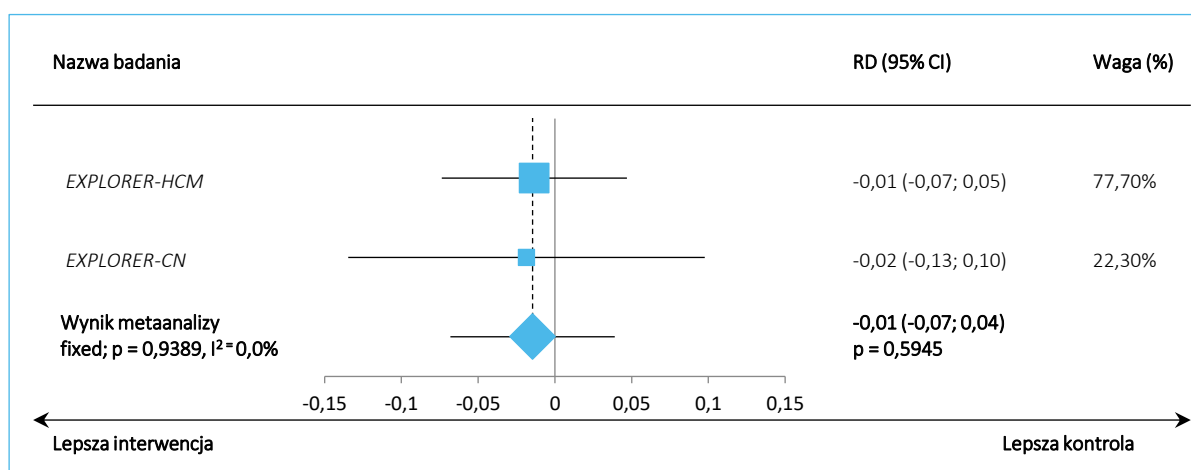
Wykres 39. Odsetek chorych z ≥ 1 ciężkie AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



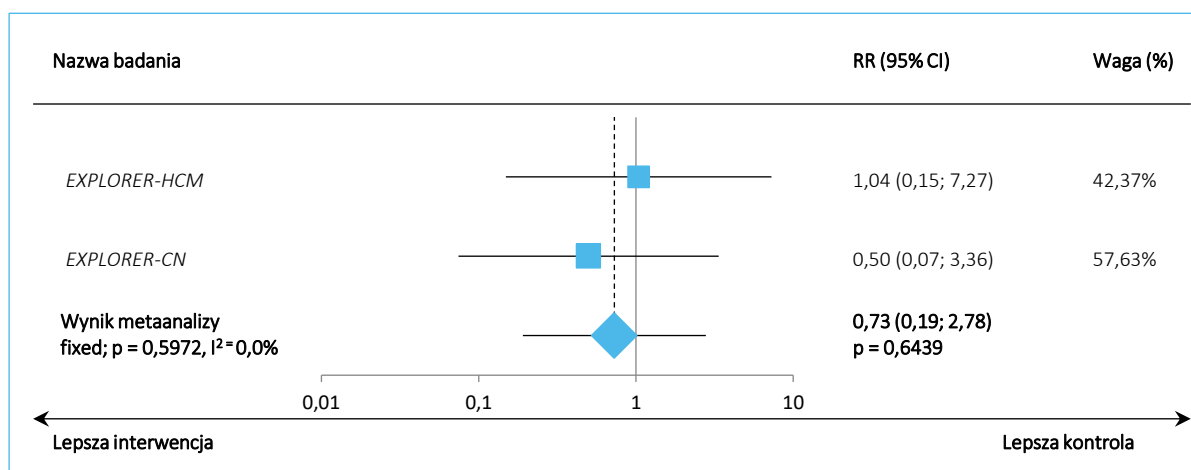
Wykres 40. Odsetek chorych z kołataniem serca – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



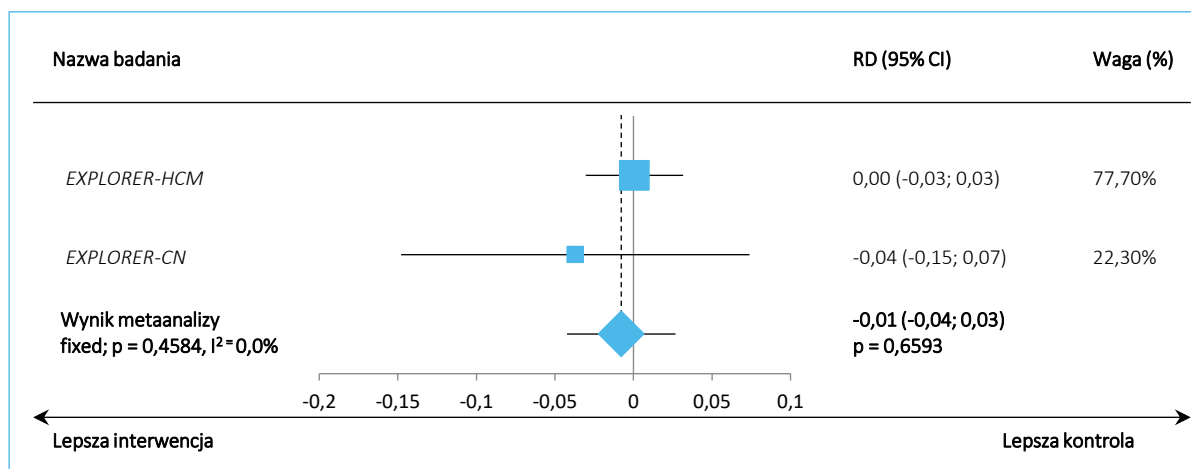
Wykres 41. Odsetek chorych z kołataniem serca – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



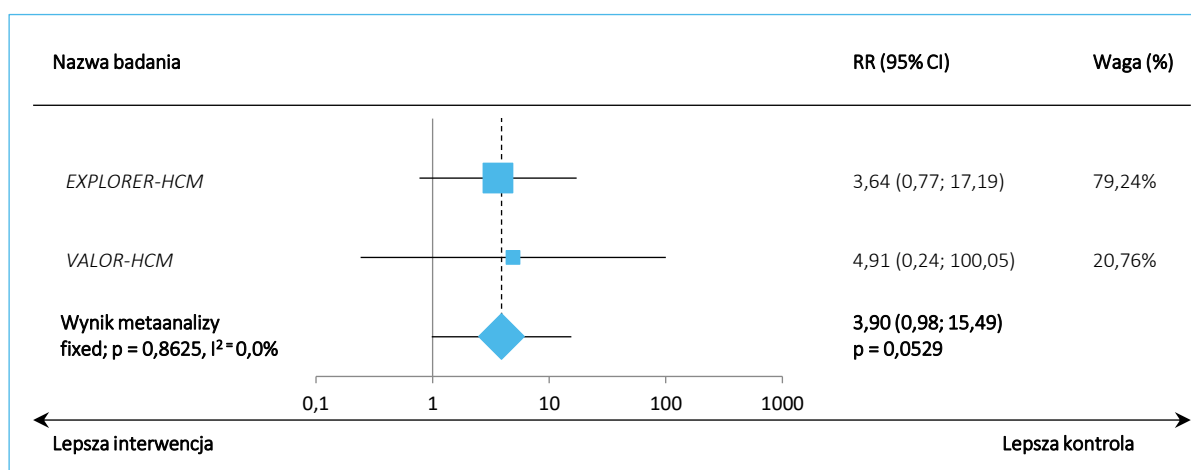
Wykres 42. Odsetek chorych z częstoskurczem komorowym – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



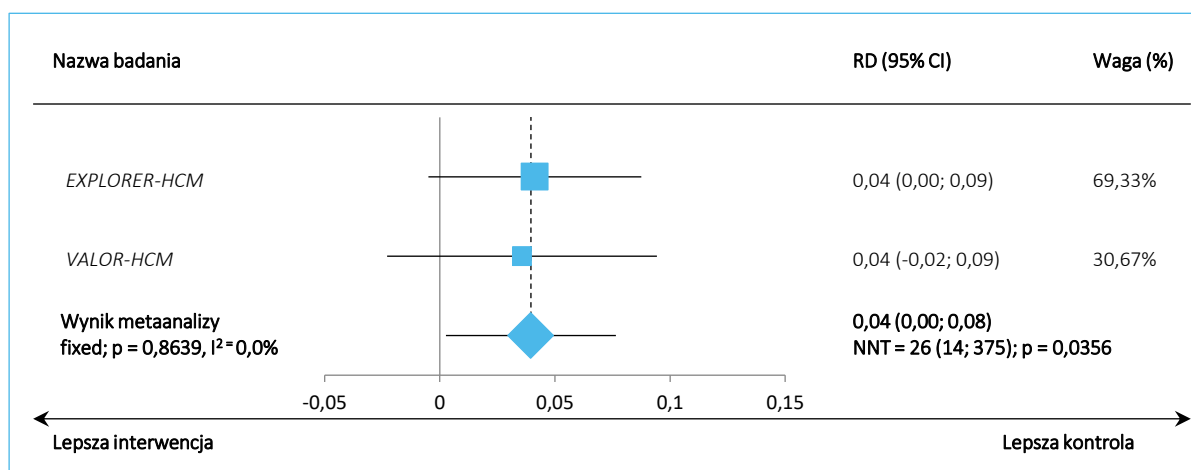
Wykres 43. Odsetek chorych z częstoskurczem komorowym – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



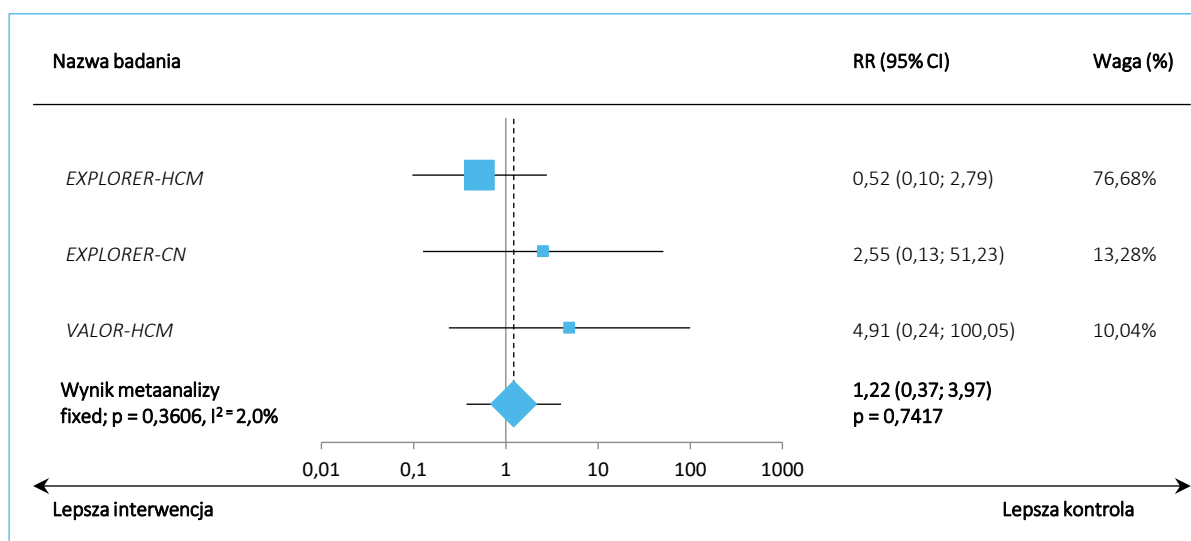
Wykres 44. Odsetek chorych z LVEF <50% – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



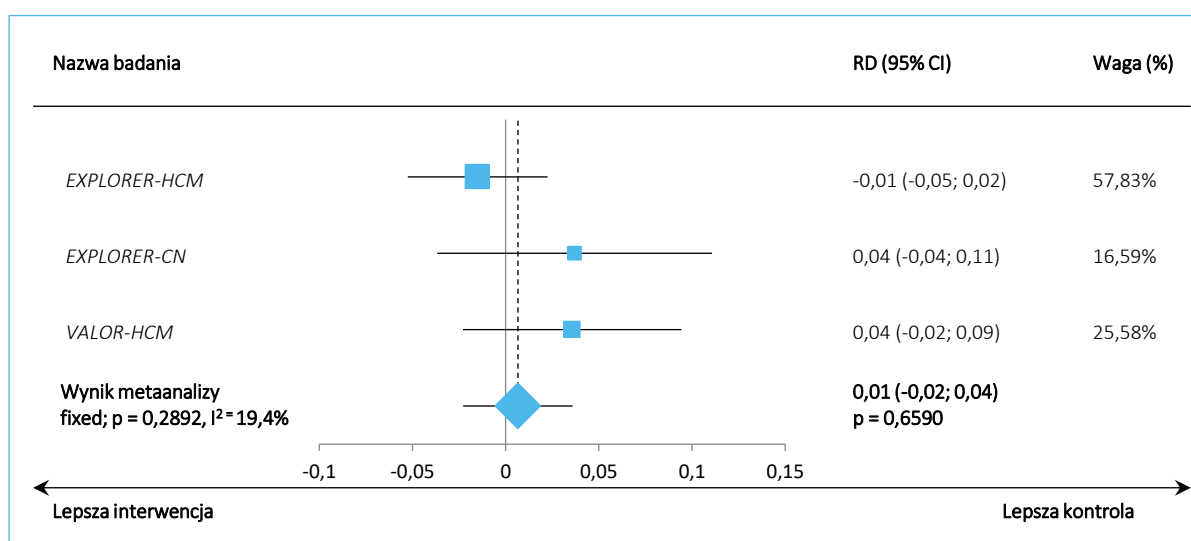
Wykres 45. Odsetek chorych z LVEF <50% – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN* i *EXPLORER-HCM*.



Wykres 46. Odsetek chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



Wykres 47. Odsetek chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *EXPLORER-CN*, *EXPLORER-HCM* i *VALOR-HCM*.



14.3 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

14.3.1 Badanie EXPLORER-HCM

Wykres 48. Szczegółowa ocena ROB2 badania *EXPLORER-HCM*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EXPLORER-HCM	
Oceniane porównanie	MAV+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy	1. Skuteczność kliniczna 2. Ocena jakości życia 3. Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Obsługa procedury randomizacji przez centralny system z interaktywnym dostępem, osoby w danym ośrodku nie były świadome przydzielenia danego pacjenta do grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki pacjentów były w większości zbliżone w grupach poddanych randomizacji i nie obserwowano znacznych różnic w istotnych charakterystykach wyjściowych
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie i zaślepienie było utrzymywane dzięki placebo dopasowanemu do mawakamtenu
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, a sposób dystrybucji leków stosowanych w badaniu i wykorzystanie placebo potwierdziły zaślepienie personelu
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizie wykorzystano podejście ITT - analizę skuteczności prowadzono według przydzielenia do grup interwencji, natomiast ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (w badaniu populacja ta była tożsama z populacją ITT)

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji
	Częściowo nie	2. Ocenę jakości życia prowadzono wśród pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze służące do jej oceny zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak również w 30 tygodniu: MAV+SoC = 78,0% (96/123), PBO+SoC = 69,5% (89/128)
	Tak	3. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia, populacja ta była tożsama z populacją ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przepisane leczenie
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	1. brak
	Nie	2. Stosunkowo duży odsetek chorych miał brakujące dane dotyczące oceny jakości życia, jednak nie wynikało to z jakiegos zaburzenia badania, lecz z przyjętego założenia, że w obliczeniach uwzględniano dane od pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze przed rozpoczęciem leczenia oraz po 30 tygodniach
	-	3. brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	1. brak
	Nie	2. brak
	-	3. brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Ocena skuteczności była wykonywana w sposób obiektywny (wykonywano pomiary poszczególnych parametrów klinicznych i echokardiograficznych za pomocą zwalidowanych procedur)
		2. Ocenę jakości życia wykonywano za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy
		3. brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby wykonywujące ocenę nie miały informacji na temat interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	brak

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.3.2 Badanie EXPLORER-CN

Wykres 49. Szczegółowa ocena ROB2 badania EXPLORER-CN.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EXPLORER-CN
Oceniane porównanie		MAV+SoC vs PBO+SoC
Oceniany punkt końcowy		1. Skuteczność kliniczna 2. Ocena jakości życia 3. Ocena bezpieczeństwa
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Obsługa procedury randomizacji przez centralny system z interaktywnym dostępem, osoby w danym ośrodku nie były świadome przydzielenia danego pacjenta do grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki pacjentów były w większości zbliżone w grupach poddanych randomizacji i nie obserwowano znacznych różnic w istotnych charakterystykach wyjściowych
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie i zaślepienie było utrzymywane dzięki placebo dopasowanemu do mawakamtenu
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, a sposób dystrybucji leków stosowanych w badaniu i wykorzystanie placebo potwierdzały zaślepienie personelu
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizie wykorzystano podejście ITT - analizę skuteczności prowadzono według przydzielenia do grup interwencji, natomiast ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (w badaniu populacja ta była tożsama z populacją ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji 2. Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w populacji ITT 3. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia, populacja ta była tożsama z populacją ITT - wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przepisane leczenie
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Ocena skuteczności była wykonywana w sposób obiektywny (wykonywano pomiary poszczególnych parametrów klinicznych i echokardiograficznych za pomocą zwalidowanych procedur) 2. Ocenę jakości życia wykonywano za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy 3. brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby wykonywujące ocenę nie miały informacji na temat interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.3.3 Badanie VALOR-HCM

Wykres 50. Szczegółowa ocena ROB2 badania VALOR-HCM.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	VALOR-HCM	
Oceniane porównanie	MAV+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy	1. Skuteczność kliniczna 2. Ocena jakości życia 3. Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IXRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Obsługa procedury randomizacji przez centralny system z interaktywnym dostępem, osoby w danym ośrodku nie były świadome przydzielenia danego pacjenta do grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki pacjentów były w większości zbliżone w grupach poddanych randomizacji i nie obserwowano znacznych różnic w istotnych charakterystykach wyjściowych
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie i zaślepienie było utrzymywane dzięki placebo dopasowanemu do mawakamtenu
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, a sposób dystrybucji leków stosowanych w badaniu i wykorzystanie placebo potwierdzały zaślepienie personelu

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizie wykorzystano podejście ITT - analizę skuteczności prowadzono według przydzielenia do grup interwencji, natomiast ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (w badaniu populacja ta była tożsama z populacją ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	1. Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji 2. Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w populacji ITT 3. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia, populacja ta była tożsama z populacją ITT - wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przepisane leczenie: MAV+SoC = 100% (56/56), PBO+SoC = 98,2% (55/56)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia?	Nie	1. Ocena skuteczności była wykonywana w sposób obiektywny (wykonywano pomiary poszczególnych parametrów klinicznych i echokardiograficznych za pomocą zwalidowanych procedur) 2. Ocenę jakości życia wykonywano za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy 3. brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby wykonywujące ocenę nie miały informacji na temat interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 41. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.		
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania.

Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 49. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące

doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 50. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 51. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 52. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none">• populacja• interwencja• komparatory• punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.4.6 Skala NYHA

Skala NYHA – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, ang. *New York Heart Association*) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (*Surdacki 2022*). Klasyfikację NYHA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: *Surdacki 2022*).

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	Bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	Każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

14.4.7 Skala KCCQ

Kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ, z ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) składa się z 7 domen, oceniających ograniczenie fizyczne, stabilność objawów, obciążenie objawami, częstotliwość objawów, poczucie własnej skuteczności (*self-efficacy*), jakość życia i ograniczenie społeczne. Zakres punktacji wynosi od 0-100 pkt. – wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca. Wyniki analizy za pomocą KCCQ przedstawia się jako: sumaryczną ocenę objawów (TSS, z ang. *total symptom score*), która obejmuje obciążenie objawami i częstotliwość ich występowania; sumaryczną ocenę kliniczną (CSS, z ang. *clinical summary score*), na którą składa się analiza TSS i ograniczeń fizycznych, oraz ogólne podsumowanie punktacji (OS, z ang. *overall summary score*) (Green 2000). Podawany w piśmiennictwie MCID dla KCCQ wynosi w zakresie 4-6.

Składowe KCCQ podlegające ocenie:

- OS – całkowity wynik sumaryczny (z ang. *overall summary score*),
- CSS – sumaryczna ocena kliniczna (z ang. *clinical summary score*),
- TSS – sumaryczna ocena objawów (z ang. *total symptom score*),
- PLS – sumaryczna ocena ograniczeń fizycznych (z ang. *physical limitation score*),
- SLS – sumaryczna ocena ograniczeń społecznych (z ang. *social limitation score*),
- QoLS – sumaryczna ocena jakości życia (z ang. *quality of life score*).

14.4.8 Skala HCMSQ

Skala HCMSQ (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire*) to narzędzie służące do oceny jakości życia oraz obciążenia objawami, zaprojektowane do samodzielnego wypełnienia przez pacjentów z kardiomiopatią przerostową. W ramach kwestionariusza oceniane są cztery domeny, z których każda opisuje występowanie objawu typowego dla HCM: duszność, zmęczenie, objawy sercowo-naczyniowe oraz omdlenia. Zgodnie z założeniem, codziennie, przez 7 kolejnych dni pacjent powinien wypełniać kwestionariusz, oceniając występowanie wymienionych objawów w ciągu ostatnich 24 godzin, a ostatecznie wynik jest podawany jako wynik tygodniowy, stanowiący średnią z codziennych pomiarów.

W ramach kwestionariusza pacjent odpowiada na następujące pytania:

Ocena duszności [0-18 punktów]:

- Czy miałeś uczucie braku powietrza lub trudności z oddychaniem w ciągu ostatnich 24 godzin?

- Czy miałeś uczucie braku powietrza lub trudności z oddychaniem podczas niewielkiego wysiłku fizycznego, np. wolny spacer lub gotowanie w ciągu ostatnich 24 godzin?
- Czy miałeś uczucie braku powietrza lub trudności z oddychaniem podczas umiarkowanego wysiłku fizycznego, np. sprzątanie lub podnoszenie ciężkich przedmiotów w ciągu ostatnich 24 godzin?
- Jak często w ciągu ostatnich 24 godzin miałeś uczucie braku powietrza lub trudności z oddychaniem?

Ocena zmęczenia [0-4 punkty]:

- Czy odczuwałeś zmęczenie w ciągu ostatnich 24 godzin?

Ocena objawów sercowo-naczyniowych [0-12 punktów]:

- Czy odczuwałeś szybkie bicie serca lub kołatania serca w ciągu ostatnich 24 godzin?
- Czy odczuwałeś ból w klatce piersiowej w ciągu ostatnich 24 godzin?
- Czy odczuwałeś zawroty głowy lub w ciągu ostatnich 24 godzin?

Ocena występowania omdleń:

- Czy zemdlałeś lub straciłeś przytomność w ciągu ostatnich 24 godzin?

Wynik całkowity jest obliczany jako suma: średniego wyniku uzyskanego w ocenie duszności, wyniku uzyskanego w ocenie zmęczenia oraz średniego wyniku uzyskanego w ocenie objawów sercowo-naczyniowych (niższa punktacja wskazywała na lepszą jakość życia i mniejsze nasilenie objawów, wynik równy 0 oznaczał najlepszą jakość życia i najmniejsze nasilenie objawów). Ocena występowania omdleń nie jest uwzględniana w końcowym wyniku z powodu niskiej częstości występowania w ocenianej populacji HCM i braku istotnego wpływu na zmienność uzyskiwanych wyników, jednak pozostała częścią kwestionariusza, ponieważ dostarcza istotnych informacji na temat obciążenia objawami u pacjentów z HCM.

Jako minimalnie istotne klinicznie różnice przyjęto: zmniejszenie punktacji o ≥ 1 punkt dla oceny zmęczenia i objawów sercowo-naczyniowych, $\geq 2,5$ punktu dla oceny duszności oraz ≥ 2 punkty dla wyniku całkowitego (Reaney 2022).

14.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 54. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Ismayl 2023</i>	<i>Memon 2023</i>	<i>Mi 2023</i>	<i>Rabiee Rad 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO	SPEŁNIONO
Nie sprecyzowano, które bazy danych przeszukano, określono jedynie, że przegląd miał charakter systematyczny	przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Cochrane Library i Scopus (do sierpnia 2022 r.); dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji; włączano jedynie publikacje w języku angielskim	przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i> i baza CNKI (do listopada 2022 r.); nie zastosowano ograniczeń językowych	przeszukano następujące bazy danych: Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane Library (do 30 maja 2022 r.); dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji; nie zastosowano ograniczeń językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z:			
<u>dla badań RCT:</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem			
<u>dla badań bez randomizacji:</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			

<i>Ismayl 2023</i>	<i>Memon 2023</i>	<i>Mi 2023</i>	<i>Rabiee Rad 2023</i>
SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ²	SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ²	SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem statystyki Cochran's Q	SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² i statystyki Cochran's Q
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

14.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

EXPLORER-HCM

- Ho 2020** Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, Waldman CB, Zhang D, Sehnert AJ, Heitner SB. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020; 13(6):e006853
- Olivotto 2020** Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10253):759-769
- Hegde 2021** Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, Choudhury L, Zemaneck D, Zwas DR, Jacoby D, Wang A, Ho CY, Li W, Sehnert AJ, Olivotto I, Abraham TP. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25):2518-2532
- Wheeler 2023** Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, Masri A, Sehnert AJ, Edelberg JM, Chen YM, Florea V, Malhotra R, Wang A, Oreziak A, Myers J. Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption: A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(3):240-247
- Wheeler 2023a** Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, Saberi S, Hegde SM, Lakdawala NK, Myers J, Sehnert AJ, Edelberg JM, Li W, Olivotto I. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(2):260-270
- Wang 2023** Wang A, Spertus J A, Wojdyla D M, Abraham T P, Nilles E K, Owens A T, Saberi S, Cresci S, Sehnert A, Lakdawala N K. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With or Without Hypertension: Post-Hoc Analysis of the EXPLORER-HCM Trial. *JACC Heart Fail* 2023
- Spertus 2021** Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, Li W, Dolan C, Reaney M, Sehnert AJ, Jacoby D. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10293):2467-2475
- Xie 2022** Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ* 2022; 25(1):51-58
- Saberi 2021** Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, Sehnert AJ, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Masri A, Owens A, Lakdawala NK, Kramer CM, Sherrid M, Seidler T, Wang A, Sedaghat-Hamedani F, Meder B, Havakuk O, Jacoby D. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021; 143(6):606-608
- Reaney 2022** Reaney M, Addepalli P, Allen V, Spertus JA, Dolan C, Sehnert AJ, Fine JT. Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. *PharmacoEcon Open* 2022; 6(4):575-586
- Nassif 2022** Nassif M, Fine JT, Dolan C, Reaney M, Addepalli P, Allen VD, Sehnert AJ, Gosch K, Spertus JA. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2022; 10(8):531-539

- Wang 2023a (doniesienie konferencyjne)** Wang A, Lakdawala NK, Abraham TP, Nilles EK, Wojdyla DM, Owens AT, Bach RG, Saberi S, Sehnert A, Cresci S. The effect of mavacamten treatment for symptomatic, obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients of older age and longer duration of diagnosis: analysis of the EXPLORER-HCM trial. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):327.
- Rader 2021 (doniesienie konferencyjne)** Rader F, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, Abraham TP, Oreziak A, Garcia-Pavia P, Zwas D, Sehnert AJ, Balaratnam G, Ma G, Olivotto I. Long-term safety of mavacamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results of the MAVA-LONG TERM EXTENSION (LTE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(18):532.
- Saberi 2023 (doniesienie konferencyjne)** Saberi S, Kramer CM, Oreziak A, Masri A, Villa RB, Abraham TP, Lakdawala NK, Wang A, Choudhury L, Rader F, Hegde SM, Kwong RY, Balaratnam G, Kurio G, Fox S, Olivotto I, Owens AT. 96-week cardiac magnetic resonance (CMR) results of treatment with mavacamten from the explorer cohort of the MAVA-LONG-TERM EXTENSION (LTE) study in patients (pts) with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):326.

EXPLORER-CN

- Tian 2023** Tian Z, Wang F, Jin W, Zhang Q, Zhou J, Yang P, Wang G, Hsu P, Sun J, Zhang S, Han Y. 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(6):e071473
- Tian 2023a** Tian Z, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, Li Z, Peng D, Yang P, Ma W, Wang F, Jin W, Cheng X, Sun J, Fu Y, Lyu C, Zhang S. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023

VALOR-HCM

- Desai 2021** Desai MY, Wolski K, Owens A, Naidu SS, Geske JB, Smedira NG, Schaff H, Lampl K, McErlean E, Sewell C, Zhang D, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. 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
- Desai 2022** Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(2):95-108
- Cremer 2022** Cremer PC, Geske JB, Owens A, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Naidu SS, Schaff H, Smedira NG, Wang Q, Wolski K, Lampl KL, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15(12):e014986
- Desai 2023** Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer PC, Naidu SS, Smedira NG, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Balasubramanyam A, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation* 2023; 147(11):850-863
- Desai 2023a** Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer PC, Lakdawala NK, Tower-Rader A, Fermin D, Naidu SS, Smedira NG, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Mudarris L, Gong Z, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023
- Cremer 2022a (doniesienie konferencyjne)** Cremer PC, Geske JB, Owens AT, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Naidu SS, Schaff HV, Smedira NG, Wang Q, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Effect of

Cremer 2022b (doniesienie konferencyjne)

Mavacamten on Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circulation* 2022; 146.

Cremer PC, Geske JB, Owens AT, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Naidu SS, Schaff HV, Smedira NG, Wang Q, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Effect of Mavacamten on Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve and Mitral Regurgitation in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circulation* 2022; 146.

Desai 2023b (doniesienie konferencyjne)

Desai M, Spertus J, Owens A, Geske J, Wolski K, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer P, Lakdawala N, Fifer M, Fermin D, Naidu S, Smedira N, Schaff H, Balasubramanyam A, Zhong Y, Lam J, Wyrwich K, Lampl K, Nissen S. Improvement in Multi-Domain Patient-Reported Outcome Scores With Mavacamten Treatment in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Heart Lung Circul* 2023; 32:S290.

PIONEER-HCM**Heitner 2019**

Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, Lambing J, Lee J, Semigran M, Sehnert AJ. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170(11):741-748

Heitner 2018 (doniesienie konferencyjne)

Heitner S, Jacoby D, Lester S, Owens AT, Wang A, Shah A, Hegde S, Fang L, Sehnert A, Semigran M. Mavacamten improves left ventricular relaxation and compliance in obstructive hypertrophic cardiomyopathy through direct myosin modulation. *Circulation* 2018; 138.

Heitner 2019a (doniesienie konferencyjne)

Heitner SB, Lester S, Wang A, Hegde SM, Fang L, Balaratnam G, Sehnert AJ, Jacoby D. Abstract 13962: Precision Pharmacological Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mavacamten: One-Year Results From PIONEER-OLE. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A13962-A13962. doi:10.1161/circ.140.suppl_1.13962

Masri 2023 (doniesienie konferencyjne)

Masri A, Lester SJ, Stendahl J, Hegde SM, Sehnert A, Balaratnam G, Fox S, Wang A. Long-term safety and efficacy of mavacamten in patients (pts) with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (hcm): updated results from the PIONEER-OLE study. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):346.

Wang 2019 (doniesienie konferencyjne)

Wang A, Heitner SB, Jacoby D, Lester S, Fang L, Balaratnam G, Sehnert AJ. Long-term safety and effectiveness of mavacamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) patients (PTS): Update from PIONEER open-label extension (PIONEER-OLE) study. *Eur Heart J* 2019; 40:65.

14.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Burstein Waldman C, Owens A. A plain language summary of the EXPLORER-HCM study: mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Future Cardiol* 2021; 17(7):1269-1275

Day SM, Udelson JE, Bonow RO. Long-Term Efficacy and Safety of Mavacamten in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2023

Wessly P, Lazzara G E, Buegler J M, Nagueh S F. Early Observations on Effects of Mavacamten on Left Atrial Function in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2023

Opracowanie wtórne - krótkie podsumowanie badania EXPLORER-HCM językiem nienaukowym na podstawie publikacji Olivotto 2020 oraz Ho 2020

Opracowanie wtórne – notatka prasowa prezentująca długoterminowe wyniki badań dla mawakamtenu, które zostały opublikowane wcześniej w ramach opisu badań pierwotnych

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie niepełnotekstowe, opublikowane jedynie w formie listu do wydawcy, nie podlegające ocenie *peer review* opisujące wczesne obserwacje efektów leczenia mawakamtenem na czynność lewego przedsionka 15 chorych na oHCM

14.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Ismayl 2023

Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, Geske JB, Gersh BJ, Anavekar NS. Mavacamten Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(1):101429

14.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 października 2023 roku.

Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"mavacamten"[all] OR "myk 461"[nm] OR "myk 461"[all]	177
2	hypertrophic cardiomyopathy[all] OR "cardiomyopathy, hypertrophic"[mh]	24317
3	#1 AND #2	156

Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('mavacamten'/exp OR mavacamten OR 'myk 461') AND [embase]/lim	364
2	hypertrophic AND cardiomyopathy AND [embase]/lim	36695
3	#1 AND #2	317

Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mavacamten OR 'myk 461'	60
2	hypertrophic cardiomyopathy OR [mh "cardiomyopathy, hypertrophic"]	624
3	#1 AND #2	53

14.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.11.1 Badanie EXPLORER-HCM

Tabela 58. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EXPLORER-HCM.

Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe, 68 ośrodków w Ameryce Północnej i w Europie, w tym 2 w Polsce	Sponsor	MyoKardia
Okres obserwacji	Okres obserwacji 38 tygodni – czas trwania leczenia wynosił 30 tygodni, w jego czasie wizyty miały miejsce co 2-4 tygodni, następnie następował 8-tygodniowy okres <i>washout</i> leku, po którym miała miejsce ostatnia wizyta.		
Oszacowanie wielkości próby	Na podstawie wyników badania 2 fazy <i>PIONEER-HCM</i> przyjęto, że 50% pacjentów w grupie interwencji osiągnie pierwszorzędowy punkt końcowy (poprawa pVO ₂ oraz poprawa klasy czynnościowej NYHA). Założono, że w ciągu 30 tygodni w grupie placebo punkt końcowy osiągnie 25% chorych. Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że do badania należy włączyć i poddać randomizacji 220 pacjentów – po 110 pacjentów do każdej z grup, co pozwoli osiągnąć 96% moc statystyczną w wykrywaniu 25%-istotnej klinicznie różnicy między grupami w występowaniu pierwszorzędowego punktu końcowego (test dwustronny, $\alpha < 0,05$).		
Analiza statystyczna	<p>W analizie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego wykorzystano test Cochrańa-Mantela-Haenszela, jako czynniki stratyfikacyjne przyjmując klasę czynnościową wg NYHA, stosowanie beta-adrenolityków, oraz rodzaj ergometru.</p> <p>Dla drugorzędowych punktów końcowych: zmienne ciągłe analizowano wykorzystując analizę kowariancji (ANCOVA), a zmienne dychotomiczne z wykorzystaniem testu Cochrańa-Mantela-Haenszela. W analizie punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) wykorzystano model mieszany dla powtarzanych pomiarów (MMRM).</p> <p>Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji).</p> <p>Dla większości analiz nie zastosowano imputacji brakujących danych. Dla modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów, brakujące dane zostały wprowadzone zgodnie z modelem. Dla analiz ocenianych przez pacjentów, brakujące dane uznawano za brak odpowiedzi. Dla pozostałych analiz, brakujące dane nie zostały uwzględnione w analizie.</p> <p>Wykonano hierarchiczną analizę drugorzędowych punktów końcowych: po osiągnięciu istotności (test dwustronny, wymagano $p < 0,05$) w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego, analizowano kolejno: zmianę powysiłkowego gradientu LVOT, zmianę PVO₂, liczbę pacjentów z poprawą klasy czynnościowej NYHA, parametry oceniane przez pacjentów.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Złożony punkt końcowy: Liczba pacjentów osiągająca odpowiedź kliniczną definiowaną jako poprawa szczytowego zużycia tlenu (pVO₂) o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową wg NYHA lub poprawa szczytowego zużycia tlenu o ≥ 3 ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA; zmianę oceniano w 30. tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>		

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022*, doniesienia konferencyjne *Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

- Zmiana powysiłkowego gradientu w drodze odpływu z lewej komory (LVOT) oceniana w 30. tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego
- Zmiana pVO₂ oceniana w 30. tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego
- Liczba pacjentów z poprawą o ≥ 1 klasę czynnościową wg NYHA
- Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – wynik w kwestionariuszach KCCQ-CSS (ocena występowania objawów oraz wynikających z choroby ograniczeń fizycznych, wyższy wynik wskazuje na lepszą kontrolę objawów i lepszą jakość życia) i HCMSQ-SoB (narzędzie specyficzne dla HCM, ocena podstawowych objawów, niższy wynik wskazuje na mniejsze nasilenie objawów)
- Liczba pacjentów osiągająca odpowiedź całkowitą definiowaną jako gradient LVOT < 30 mmHg we wszystkich wariantach (w spoczynku, po próbie Valsalvy, po wysiłku) oraz klasa czynnościowa NYHA I
- Liczba pacjentów z poprawą gradientu LVOT
- Zmiana stężenia NT-proBNP oraz wysokoczułych troponin sercowych I (hs-cTnI) w surowicy
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Etapy badania:
 1. Skryning [5 tygodni]: dni-35 do-1
 2. Faza podwójnie zaślepiona [30 tygodni]: dni 1 (randomizacja) do 30. tydzień/zakończenie leczenia (EOT)
 3. Okres obserwacji po leczeniu (*washout*) [8 tygodni]: 30. tydzień/EOT do 38. tygodnia/zakończenie badania (EOS)
 4. Po ocenie w 38. Tygodniu/EOS pacjenci mogli wyrazić zgodę na kontynuację leczenia mawakamtenem w ramach długookresowego badania *MAVA-LTE*, w czasie którego wszyscy chorzy otrzymywali mawakamten, ale zaślepieniu podlegała dawka leku oraz informacja o przydzielonej w wyniku randomizacji interwencji w trakcie fazy zaślepionej
- **Interwencja:** mawakamten – początkowo 5 mg p.o. QD (1× dziennie), potem (zgodnie z protokołem) dostosowanie dawki w 8. i 14. tygodniu badania, celem osiągnięcia docelowej redukcji gradientu LVOT oraz stężenia leku w osoczu: 350-700 ng/ml; dopuszczalne dawkowanie leku: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg dziennie.
- **Komparator:** placebo dopasowane wyglądem do leku; analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji. W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawkowania było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS) na podstawie danych otrzymywanych z ośrodków.

Czas trwania leczenia: 30 tygodni.

Leczenie dozwolone: standardowe leczenie kardiomiopatii przerostowej, w tym stosowanie beta-adrenolityków lub blokerów kanału wapniowego w monoterapii w stabilnych dawkach w ciągu 2 tygodni przed skryningiem oraz przez cały okres trwania badania; niedozwolone było stosowanie dizopiramidu.

Dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w sytuacji wystąpienia określonych kryteriów: spadek LVEF $< 50\%$, stężenie leku w osoczu > 1000 ng/ml lub wydłużenie skorygowanego wg metody Fridericia odstępu QT powyżej normy ($> 15\%$ względem wartości początkowej). Po przerwaniu leczenia dokonywano oceny po 2-4 tygodniach, jeśli nieprawidłowy parametr powrócił do normy określonej w protokole, pacjent ponownie otrzymywał lek w zredukowanej dawce – 2-4 tygodnie po wizycie. Wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia w celu zachowania zaślepienia.

Populacja

- Wiek ≥ 18 lat
 - Masa ciała ≥ 45 kg
 - Diagnoza kardiomiopatii przerostowej wg rekomendacji ACC/AHA/ESC, konieczne jest spełnienie obu kryteriów:
 1. udokumentowany w badaniu echokardiograficznym: przerost lewej komory (LV) bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV z maksymalną grubością ściany lewej komory ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej), oraz
 2. Szczytowy (*peak*) gradient LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku, po próbie Valsalvy lub po wysiłku
 - Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ oceniona w echokardiografii przekłatkowej (TTE, z ang. *transthoracic echocardiography*) w spoczynku
 - Gradient LVOT przy próbie Valsalvy ≥ 30 mmHg oceniany w TTE
 - Obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA
 - Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku
- Kryteria włączenia (Ho 2020)**

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022, doniesienia konferencyjne Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

**Kryteria
wykluczenia
(Ho 2020)**

- Zdolność do wykonania krążeniowo-oddechowej próby wysiłkowej w pozycji pionowej ze współczynnikiem wymiany oddechowej RER >1,0; w przypadku RER 0,91-1,0 pacjent może być włączony do badania, jeśli osiągnął maksymalny wysiłek (jedyne dozwolone powody dla osiągnięcia wysiłku submaksymalnego to spadek skurczowego ciśnienia krwi [SBP] lub ciężka dławica piersiowa)
 - Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE
 - Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywnie seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
-
- Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten
 - Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku
 - Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy)
 - Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidozą, zespół Noonan z hipertrofią LV)
 - Choroba lub stan uniemożliwiający wykonywanie próby wysiłkowej w pozycji pionowej
 - Omdlenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy występujący w czasie wysiłku w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
 - W przeszłości przebycie zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia (w dowolnym czasie) lub wyładowanie ICD z powodu zagrażającej życiu arytmii komorowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
 - Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu
 - Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwrzępliwego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu serca w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
 - Stosowanie dizopiramidu lub ranolazyny w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie badania
 - Rozpoczęcie stosowania beta-adrenolityków w skojarzeniu z werapamillem lub diltiazemem w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane w trakcie badania
 - Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, diltiazem lub werapamil, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni skryningiem lub spodziewana w trakcie badania
 - Skuteczny zabieg redukujący grubość przegrody (miekotomia chirurgiczna lub przeskórna alkoholowa ablacja przegrody) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem lub planowane jego wykonanie w trakcie badania
 - Implantacja ICD lub zmiana generatora impulsów w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem lub planowana implantacja ICD w trakcie badania (wymiana generatora w trakcie badania jest dozwolona)
 - Skorygowany (wg metody Fridericia) odstęp QT >500 ms lub inne nieprawidłowości stwierdzone w EKG, mogące, wg badacza, stwarzać ryzyko dla pacjenta (np. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia)
 - Udokumentowane zwężenie tętnic wieńcowych (>70% zwężenie w ≥ 1 tętnicy nasierdziowej) lub przebycie zawału serca
 - Umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki aortalnej
 - Inna ostra lub ciężka choroba współistniejąca, która, wg badacza, może prowadzić do przedwczesnego zakończenia badania lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę
 - Choroba płuc ograniczająca wydolność wysiłkową lub powodująca zmniejszenie saturacji
 - Przebycie choroby nowotworowej w ciągu 10 lat przed skryningiem, wyjątkiem jest skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy lub rak szyjki macicy *in situ* lub rak piersi przewodowy *in situ*
 - Nieprawidłowe parametry laboratoryjne związane z bezpieczeństwem pacjenta; pacjent może wziąć udział w badaniu, jeśli nie mają one znaczenia klinicznego, lub gdy poziom enzymów wątrobowych wynosi $< 3 \times$ GGN (ALT lub AST), a GFR wynosi ≥ 30 ml/min/1,73 m²
 - Dodatni wynik testu serologicznego na obecność HIV, HCV lub HBV
 - W przeszłości lub obecnie inna klinicznie istotna choroba lub stan, która powoduje zagrożenie dla pacjenta lub może zakłócić wykonywanie procedur, ocenę badań lub ukończenie badania
 - Przyjmowanie niedozwolonych leków (w tym inhibitory CYP2C19 lub silne inhibitory CYP3A4) w ciągu 14 dni przed skryningiem
 - Wcześniejsze leczenie lekami kardi toksycznymi, w tym doksorubicyną

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022, doniesienia konferencyjne Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

- Niezdolność do przestrzegania wymagań badania
- Krewny pierwszego stopnia członka personelu ośrodka bezpośrednio biorącego udział w badaniu lub sponsora, lub sprzedawcy

Charakterystyka populacji [^]	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Wykonanie testów genetycznych w kierunku HCM – stwierdzenie wariantu patogenetycznego lub możliwe patogenetycznego dla HCM, n (%)	Stosowanie leczenia farmakologicznego HCM n (%)		Wszczepialny kardioverter-defibrylator (ICD), n (%)
				BB	CCB	
Mawakamten, N = 123	66 (54%)	58,5 (12,2)	90 (73%) – 28/90 (31%)	94 (76%)	25 (20%)	27 (22%)
Placebo, N = 128	83 (65%)	58,5 (11,8)	100 (78%) – 22/100 (22%)	95 (74%)	17 (13%)	29 (23%)

Charakterystyka populacji [^]	Klasa czynnościowa NYHA II, n (%)	Klasa czynnościowa NYHA III, n (%)	pVO ₂ średnia (SD) [ml/kg/min]	Stężenie NT-proBNP, średnia geometryczna (CV%) [ng/l]	Stężenie wysokoczułych troponin sercowych I, średnia geometryczna (CV%) [ng/l]
Mawakamten, N = 123	88 (72%)	35 (28%)	18,9 (4,9)	777 (136)	12,5 (208)
Placebo, N = 128	95 (74%)	33 (26%)	19,9 (4,9)	616 (108)	12,5 (373)

Parametry echokardiograficzne

Charakterystyka populacji [^]	LVEF, średnia (SD) [%]	Maksymalna grubość ściany LV, średnia (SD) [mm]	Gradient LVOT, w spoczynku, średnia (SD) [mmHg]	Gradient LVOT, po próbie Valsalva, średnia (SD) [mmHg]	Gradient LVOT, po wysiłku, średnia (SD) [mmHg]	Indeks objętości lewego przedsionka, średnia (SD) [ml/m ²]	Średnica lewego przedsionka, średnia (SD) [mm]
Mawakamten N = 123	74 (6)	20 (4)	52 (29)	72 (32)	86 (34)	40 (12)	42 (5)
Placebo N = 128	74 (6)	20 (3)	51 (32)	74 (32)	84 (36)	41 (14)	42 (6)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami z wyjątkiem mniejszego odsetka mężczyzn, mniejszego odsetka pacjentów z historią migotania przedsionków oraz większego wyjściowego stężenia NT-proBNP u chorych leczonych mawakamtenem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Przedwczesne zakończenie badania					Ukończenie badania
			AEs	Wycofanie zgody	Zgon	Inne	Ogółem	
Mawakamten		123 (100%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	4 (3,3%)	119 (96,7%)
Placebo	429	128 (100%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	125 (97,7%)
Ogółem		251 (100%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	7 (2,8%)	244 (97,2%)

Wyniki

Analiza skuteczności (*Olivotto 2020*)

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Mawakamten, N = 123	Placebo, N = 128	Różnica
---------------------	------------------	---------

Camzyos® (mawakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022, doniesienia konferencyjne Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

	n (%)	n (%)	
Poprawa pVO ₂ o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO ₂ o ≥3,0 ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA	45 (37%)	22 (17%)	19,4 p.p. (95% CI: 8,7; 30,1), p = 0,0005
Poprawa pVO ₂ o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA	41 (33%)	18 (14%)	19,3 p.p. (95% CI: 9,0; 29,6)
Poprawa pVO ₂ o ≥3,0 ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%)	29 (24%)	14 (11%)	12,6 p.p. (95% CI: 3,4; 21,9)
Poprawa pVO ₂ o ≥3,0 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA, n (%)	25 (20%)	10 (8%)	12,5 p.p. (95% CI: 4,0; 21,0)
Drugorzędowe punkty końcowe			
	Mawakamten, N = 123	Placebo, N = 128	Różnica
Zmiana powysiłkowego gradientu LVOT, średnia (SD) [mmHg]	-47 (40), n = 117	-10 (30), n = 122	-35,6 (95% CI: -43,2; -28,1), p < 0,0001
Zmiana pVO ₂ , średnia (SD) [ml/kg/min]	1,4 (3,1), n = 120	-0,1 (3,0), n = 125	+1,4 (95% CI: 0,6; 2,1), p = 0,0006
Poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA, n (%)	80 (65%)	40 (31%)	34 p.p. (95% CI: 22; 45), p < 0,0001
Odpowiedź całkowita definiowana jako zmniejszenie gradientu LVOT (we wszystkich wariantach) do wartości <30 mmHg oraz osiągnięcie klasy czynnościowej NYHA I, n (%)	32/117 (27%)	1/126 (1%)	26,6 p.p. (95% CI: 18,3; 34,8)
Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT <50 mmHg, n (%)	75/101 (74%)	22/106 (21%)	53,5 p.p. (95% CI: 42,0; 65,0)
Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT <30 mmHg, n (%)	64/113 (57%)	8/114 (7%)	49,6 p.p. (95% CI: 39,3; 59,9)
Zmiana LVEF, średnia [%]	-3,9%	-0,01%	-4,0 p.p. (95% CI: -5,5; -2,5)
% pacjentów z klasą czynnościową NYHA (w 30. tygodniu)	I	49,6%	21,1%
	II	42,3%	57,8%
	III	6,5%	19,5%
	Brak danych	1,6%	1,6%
Zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-CSS, średnia (SD)	13,6 (14,4), n = 92	4,2 (13,7), n = 88	9,1 (95% CI: 5,5; 12,7), p < 0,0001
Zmiana wyniku kwestionariusza HCMSQ-SoB, średnia (SD)	-2,8 (2,7), n = 85	-0,9 (2,4), n = 86	-1,8 (-2,4; -1,2), p < 0,0001

Analiza bezpieczeństwa (*Olivotto 2020*)

	Mawakamten N = 123 n (%)	Placebo N = 128 n (%)
--	---------------------------------	------------------------------

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022*, doniesienia konferencyjne *Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

TEAEs	108 (88%), 419 zdarzeń	101 (79%), 425 zdarzeń
SAEs	10 (8%), 11 zdarzeń	11 (9%), 20 zdarzeń
Migotanie przedsionków	2 (2%)	4 (3%)
Omdlenie	2 (2%)	1 (1%)
Kardiomiopatia wywołana stresem	2 (2%)	0 (0%)
Nagły zgon	0 (0%)	1 (1%)
Przejściowy atak niedokrwienny (TIA)	0 (0%)	1 (1%)
Zastoinowa niewydolność serca	0 (0%)	1 (1%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi; czynniki stratyfikacji: klasa czynnościowa NYHA (II vs III), stosowanie beta-adrenolityków (tak vs nie), rodzaj ergometru (bieżnia vs rower), zgoda na udział w badaniu cząstkowym oceniającym parametry w MRI (tak vs nie)
- Zaślepienie: podwójne; badacza, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.
- Pacjentów oceniano co 2 lub 4 tygodnie w ciągu 30 tygodni leczenia (wykonywano: spoczynkową TTE, EKG, badano parametry laboratoryjne oraz stężenie mawakamtenu w osoczu), krążeniowo-oddechową próbę wysiłkową oraz powysiłkową TTE wykonano w momencie skryningu oraz w 30. tygodniu. W przypadku wyrażenia zgody wykonano także panel genetyczny w kierunku kardiomiopatii przerostowej.
- W trakcie 30 tyg. okresu leczenia oraz okresie *washout* (8 tygodni) pacjenci mogli zostać włączeni do badania *MAVA-LTE* – jest to będące w toku badanie, stanowiące długoterminową obserwację stosowania mawakamtenu, do którego włączano pacjentów po zakończeniu badań *MAVERICK-HCM* lub *EXPLORER-HCM* (kohorta *EXPLORER-LTE*).
- Źródła danych:
 - *Olivotto 2020* – publikacja przedstawiająca główne wyniki badania,
 - *Ho 2020* – plan badania,
 - *Hegde 2021* – szczegółowe wyniki w zakresie parametrów echokardiograficznych,
 - *Wheeler 2023* – analiza wtórna przedstawiająca szczegółowo parametry oceniane w CPET,
 - *Wheeler 2023a* – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie leczenia beta-adrenolitykami (tak vs nie) – wyniki dla badania *EXPLORER-HCM* i kohorty *EXPLORER-LTE*,
 - *Wang 2023* – analiza post-hoc, wyniki w podgrupach na podstawie obecności lub braku nadciśnienia tętniczego
 - *Spertus 2021* – ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ: porównanie wyników wyjściowych, w momencie zakończenia leczenia (30. tydzień) oraz po okresie *washout* (38. tydzień),
 - *Xie 2022* – ocena HRQoL (kwestionariusze EQ-5D-5L, EQ-VAS, klasa czynnościowa NYHA),
 - *Saberi 2021* – wyniki badania cząstkowego (*substudy*) oceniającego parametry w MRI (podgrupa 35 pacjentów wyróżnionych na podstawie zgody na udział w badaniu, co stanowiło jeden z czynników stratyfikacyjnych podczas randomizacji),
 - *Reaney 2022* – ocena wiarygodności kwestionariusza HCMSQ,
 - *Nassif 2022* – ocena wiarygodności kwestionariusza KCCQ u pacjentów z oHCM biorących udział w badaniu,
- *Doniesienie konferencyjne*:
 - *Cremer 2022a* – ocena wpływu leczenia na czynność rozkurczową serca (analiza w podgrupach z prawidłową czynnością rozkurczową oraz z zaburzeniami I, II i III stopnia),
 - *Cremer 2022b* – ocena wpływu leczenia na wartość SAM (brak, łagodny, umiarkowany i ciężki) i związaną z tym niedomykalność mitralną (MR oceniano zgodnie z wytycznymi ASE),
 - *Wang 2023a* – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku pacjentów (≤ 60 i > 60 lat) oraz czasu od postawienia diagnozy oHCM (≤ 5 i > 5 lat),

EXPLORER-HCM (NCT03470545; publikacje: *Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022, doniesienia konferencyjne Cremer 2022a, Cremer 2022b, Wang 2023a, Rader 2021, Saberi 2023*)

- *Rader 2021 – MAVA-LTE*: wyniki analizy *interim* prezentującej wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa MAV po 24 oraz 36 tygodniach leczenia MAV (dla daty odcięcia danych: 27.05.2020),
- *Saberi 2023 – MAVA-LTE*: wyniki analizy po 24 oraz 96 tygodniach leczenia MAV (data odcięcia danych: 04.08.2022).

14.11.2 Badanie EXPLORER-CN

Tabela 59. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EXPLORER-CN.

EXPLORER-CN (NCT05174416; publikacje <i>Tian 2023, Tian 2023a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	12 (Chiny)	Sponsor	Shanghai LianBioDevelopment Co Ltd.
Okres obserwacji	30 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Wielkość próby oszacowano na podstawie globalnych wyników badania EXPLORER-HCM ze średnią zmianą gradientu LVOT po próbie Valsalvy wynoszącą -49 (SD: 34,4) mmHg w 30. tygodniu w grupie mawakamten w porównaniu z -12 (SD 31,0) mmHg w grupie placebo.</p> <p>Wielkość próby oszacowano na 81 pacjentów (w stosunku 2:1 dla MAV:PBO), aby zapewnić moc statystyczną >90% przy jednostronnym poziomie istotności α wynoszącym 2,5%, celem wykrycia średniej (SD) różnicy pomiędzy grupami leczenia równej 30 (SD: 35) mmHg w pierwszorzędownym punkcie końcowym, przy założeniu szacunkowej utraty pacjentów na poziomie 10%.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Analiza skuteczności wykonana w populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykonana w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p> <p>Pierwszorzędowny punkt końcowy analizowano przy użyciu modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów. Dodatkowe punkty końcowe, zmienne ciągłe porównywano pomiędzy grupami przy użyciu analizy kowariancji lub modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów. Zmienne dichotomiczne analizowano przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszel. Oceny punktowe i dwustronne 95% CI dla różnicy proporcji między grupami obliczono metodą Miettinen-Nurminen z uwzględnieniem stratyfikacji. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych oceniano za pomocą statystyk opisowych, bez uwzględnienia dopasowania dla wielokrotności. Przyjęto dwustronny poziom istotności $p < 0,05$.</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa analizowano przy użyciu statystyk opisowych bez formalnych testów statystycznych.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena gradientu LVOT mierzonego po próbie Valsalvy <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź na leczenie – uzyskanie klasy czynnościowej I wg NYHA, oraz gradientu w LVOT <30 mmHg w zakresie pomiaru spoczynkowego oraz po próbie Valsalvy • Ocena poprawy klasy czynnościowej NYHA • Ocena gradientu LVOT mierzonego w spoczynku • Ocena parametrów sercowych ocenianych w MRI: LVMI, LAVI, masa lewej komory, maksymalna grubość ściany lewej komory • Ocena biomarkerów: NT-proBNP, sercowej troponiny • Ocena jakości życia – kwestionariusz KCCQ-23-CSS 		

EXPLORER-CN (NCT05174416; publikacje Tian 2023, Tian 2023a)

- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Faza badania z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem

Interwencja: Mawakamten (MAV): początkowo 2,5 mg[^] QD p.o. (1x dziennie), następnie dostosowywano dawkowanie leku zgodnie z protokołem w określonych punktach czasowych, decyzję podejmowano na podstawie obrazu w echokardiografii oraz stężenia leku w osoczu mierzonego przed podaniem kolejnej dawki (w 8., 14. oraz 20. tygodniu dopuszczano utrzymanie lub zwiększenie stosowanej dawki, do 8 tyg. lek stosowano w dawce wyjściowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy spełniono kryteria farmakokinetyczne/farmakodynamiczne do redukcji dawki w 6 tyg.), poniżej przedstawiono dopuszczalne dawki w poszczególnych punktach czasowych:

- 6 tydzień: 1 mg, 2,5 mg
- 8 tydzień: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg
- 14 tydzień: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg
- 20 tydzień: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg

Po 20 tyg. lek powinien być stosowany w niezmienionej dawce, z wyjątkiem sytuacji, gdy występują objawy związane z bezpieczeństwem pacjenta lub inne powody przedwczesnego zakończenia leczenia.

Komparator: Placebo (PBO): dawkowane analogicznie jak w grupie interwencji (kapsułka o wyglądzie identycznym jak w grupie interwencji stosowana p.o. raz dziennie). W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawkowania (utrzymanie, zwiększenie lub redukcja dawki) było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS).

Czas leczenia: 30 tyg.

Przedłużona faza badania, LTE (z ang. long-term extension)

Do tej fazy badania włączano pacjentów, którzy ukończyli pełne leczenie w fazie RCT (30 tyg.), nadal stosowali leczenie w momencie kwalifikacji do fazy LTE i wg badacza nie było obaw dotyczących ich bezpieczeństwa:

Interwencja: Mawakamten (MAV):

- pacjenci leczeni wcześniej MAV kontynuowali leczenie w dawce stosowanej w 30 tyg. badania;
- pacjenci otrzymujący wcześniej placebo rozpoczęli stosowanie MAV w dawce 2,5 mg 1x dziennie, następnie dostosowywano dawkowanie leku zgodnie z protokołem w określonych punktach czasowych, decyzję podejmowano na podstawie parametrów ocenianych w echokardiografii (dopuszczano redukcję dawki w 36. tyg. oraz zwiększenie dawki w 42., 54. oraz 66. tyg. W okresie utrzymywania podwójnego zaślepienia dawkowanie było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS), a w okresie *open-label* dawkowanie było dostosowywane przez badacza w oparciu o wyniki badania TTE wykonanego w lokalnym ośrodku.

Czas leczenia: 48 tyg. (obejmuje okres utrzymywania podwójnego zaślepienia + okres *open-label*)

Czasowe przerwanie leczenia: leczenie przerywano w przypadku stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%) lub wysokiego stężenia leku w osoczu (>1000 ng/ml) w pomiarze wykonanym przed podaniem kolejnej dawki (dotyczy tylko fazy RCT). Badacz może rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs, SAEs lub z innego powodu. Wizytę kontrolną planowano po 2-4 tyg., jeśli podczas wizyty odnotowano powrót ocenianych parametrów do akceptowalnego poziomu (LVEF ≥50%, stężenie leku w osoczu <700 ng/ml), ponownie włączano leczenie w dawce zredukowanej o jeden stopień. Jeśli utrzymywały się nieprawidłowe wartości parametrów, pacjent otrzymywał placebo. Wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia w celu zachowania zaślepienia.

Trwałe zakończenie leczenia: możliwe było trwałe zakończenie leczenia w przypadku utrzymywania się powodów, które spowodowały czasowe przerwanie leczenia. Zakończenie leczenia lub wycofanie z badania następowało również w jednej z następujących sytuacji: spełnienie wszystkich kryteriów dla możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, z ang. *drug-induced liver injury*), ciąża, obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) ≤30%, nowe rozpoznanie lub pogorszenie istniejącej NS związanej z dysfunkcją skurczową, zniesienie zaślepienia na życzenie badacza, kontynuacja stosowania leku ma niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo lub dobre samopoczucie pacjenta (wg badacza), na życzenie pacjenta lub sponsora.

Leczenie dozwolone: leczenie standardowe kardiomiopatii, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem. Wymagano, aby pacjenci stosowali optymalne, dobrze tolerowane leczenie przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem. Należy stosować leczenie w stabilnych dawkach podczas utrzymywania podwójnego zaślepienia z wyjątkiem sytuacji, gdy pojawią się obawy dotyczące

EXPLORER-CN (NCT05174416; publikacje Tian 2023, Tian 2023a)

bezpieczeństwa pacjenta lub nietolerancja leczenia. W okresie *open-label* stosowano leczenie podstawowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Leczenie niedozwolone: od 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania nie było dozwolone stosowanie następujących leków: dyzopiramid, cybenzolina, ranolazyna, umiarkowane i silne inhibitory CYP2C19 oraz silne inhibitory CYP3A4, wyciąg z dziurawca, suplementy biotyny; niedozwolone było wcześniejsze (≥ 28 dni przed badaniem) oraz obecne stosowanie leków kardi toksycznych, w tym doksorubicyny.

[^] autorzy podali, że pomimo że dawka 5 mg powinna być bezpieczna nawet dla osób słabo metabolizujących CYP2C19 (zmniejszone wyplukiwanie MAV), zdecydowali się na konserwatywne postępowanie i rozpoczęto stosowanie leku w niższej dawce 2,5 mg, biorąc pod uwagę niższą średnią masę ciała oraz wyższą częstość występowania osób słabo metabolizujących CYP2C19 w populacji chińskiej.

Populacja**Kryteria włączenia (Tian 2023a)**

- Wiek ≥ 18 lat
- Masa ciała >45 kg
- Odpowiednie okno akustyczne do wykonania echokardiografii przezklatkowej (TTE, z ang. *transthoracic echocardiography*)
- Diagnoza kardiomiopatii przerostowej wg rekomendacji ACC/AHA/ESC/CSC, konieczne jest spełnienie obu kryteriów:
 - Udokumentowany przerost lewej komory (LV) bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV z maksymalną grubością ściany lewej komory ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej), oraz
 - Szczytowy (*peak*) gradient LVOT ≥ 50 mmHg spoczynkowy lub po próbie Valsalvy
- Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ oceniona w echokardiografii przezklatkowej w spoczynku
- Wiarygodny wynik pomiaru szczytowego gradientu LVOT po próbie Valsalvy w badaniu echokardiograficznym
- Obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA
- Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku
- Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywnie seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Zdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur określonych w protokole badania

Kryteria wykluczenia (Tian 2023a)

- Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy)
- Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidoza, zespół Noonan z hipertrofią LV)
- Omdlenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy występujący w czasie wysiłku w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
- W przeszłości przebycie zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia (w dowolnym czasie) lub wyładowanie ICD z powodu zagrażającej życiu arytmii komorowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
- Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu
- Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwkrzepliwego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu komór w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (dopuszczano udział pacjentów z przetrwiałym lub utrwalonym AF leczonych antykoagulantami oraz z odpowiednią kontrolą rytmu komór)
- Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten
- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku
- Stosowanie dizopiramidu, cybenzoliny lub ranolazyny w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie badania
- Stosowanie beta-blokerów w skojarzeniu z werapamilem lub diltiazemem w ciągu 14 dni [przed skryningiem lub planowane stosowanie w trakcie fazy badania z podwójnym zaślepieniem
- Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, werapamil lub diltiazem, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni przed skryningiem lub planowane w trakcie fazy badania z podwójnym zaślepieniem
- Skuteczny zabieg redukujący grubość przegrody (miektomia chirurgiczna lub przeszkońska alkoholowa ablacja przegrody) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem lub planowane jego wykonanie w trakcie badania (dopuszczano pacjentów po nieskutecznym zabiegu zmniejszającym grubość przegrody wykonanym >6 mies. przed skryningiem)
- Implantacja ICD w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem lub planowana implantacja ICD w trakcie badania

EXPLORER-CN (NCT05174416; publikacje Tian 2023, Tian 2023a)

słabo metabolizujących za pośrednictwem CYP2C19 (13,0% [7 z 54] w porównaniu z 3,7% [1 z 27]) był większy w grupie MAV w porównaniu z grupą PBO, a odsetek osób o średnim metabolizmie (44,4% [24 z 54] w porównaniu z 63,0% [17 z 27]) był mniejszy w grupie MAV w porównaniu z grupą PBO.

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Przedwczesne zakończenie badania			Ukończenie badania
			ogółem	osobiste przyczyny	związ. z COVID-19	
MAV		54 (100%)	0	0	0	54 (100%)
PBO	152	27 (100%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	27 (100%)
Ogółem		81 (100%)	2 (2,5%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	81 (100%)

Wyniki**Analiza skuteczności, MAV+SoC (N=54) vs PBO+SoC (N=27)**

- Całkowita odpowiedź na leczenie: 14/54 (25,9%) vs 1/27 (3,7%)
- Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 : 32/54 (59,3%) vs 4/27; (14,8%) Różnica efektu: 39,00 (95% CI: 19,89; 58,12) p.p.; p < 0,001
- Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I: 24/54 (44,4%) vs 1/27 (3,7%)
- Gradient LVOT mierzony w spoczynku, średnia zmiana (SD) [mmHg]: -49,04 (34,10) vs 5,95 (32,79); Różnica efektu: -54,99 (95% CI: -69,13; -40,86); p < 0,001
- Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalvy, średnia zmiana (SD) [mmHg]: -51,05 (45,19) vs 19,23 (44,38); Różnica efektu: -70,29 (95% CI: -89,64; -50,94); p < 0,001
- Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalva <30 mmHg: 26/54 (48,2%) vs 1/27 (3,7%); Różnica efektu: 40,90 (95% CI: 24,40; 57,50); p < 0,001
- Odsetek pacjentów uzyskujących gradient w LVOT mierzony po próbie Valsalva <50 mmHg: 32/54 (59,3%) vs 2/27 (7,4%); Różnica efektu: 46,90 (29,60; 64,20); p < 0,001
- Średnia zmiana LVMI [g/m²]: -26,37 vs 4,43; Różnica efektu: -30,80 (95% CI: -41,55; -20,05), p < 0,001
- Średnia zmiana masy lewej komory [g]: -46,30 vs 6,34; Różnica efektu: -52,64 (95% CI: -67,89; -37,39); p < 0,001
- Średnia zmiana maksymalnej grubości ściany lewej komory [mm]: -3,04 vs 0,47; Różnica efektu: -3,52 (95% CI: -4,65; -2,38), p < 0,001
- Średnia zmiana maksymalnego LAVI [ml/m²]: -3,04 vs 0,47; Różnica efektu: -18,27 (95% CI: -26,72; -9,83)
- Zmiana stężenia NT-proBNP [ng/l]: 0,18 vs 0,93; Stosunek średnich geometrycznych (GMR): 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24); p < 0,001
- Zmiana stężenia sercowej troponiny [ng/l]: 0,42 vs 1,24; Stosunek średnich geometrycznych (GMR): 0,34 (95% CI: 0,27; 0,42); p < 0,001

Analiza bezpieczeństwa, MAV+SoC (N=54) vs PBO+SoC (N=27)

- Całkowita liczba TEAE: 165 vs 82
- Liczba chorych z ≥ 1 TEAE: 45 (83,3%) vs 24 (88,9%)
- Pacjenci z ≥ 1 TEAE związanym z leczeniem: 11 (20,4%) vs 9 (33,3%)
- Całkowita liczba TESAE: 8 vs 0 (0,0%)
- Pacjenci z ≥ 1 TESAE, liczba (%) 4 (7,4%) vs 0 (0,0%)
 - Migotanie przedsionków: 2 (3,7%) vs 0 (0,0%)
 - Trzepotanie przedsionków: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)
 - Zatrzymanie zatokowe: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)
 - Dysfunkcja węzła zatokowego: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)
 - Niedociśnienie tętnicze: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)
 - Hemoroidy: 1 (1,9%) 0 vs
 - Złamanie kostki: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)

EXPLORER-CN (NCT05174416; publikacje Tian 2023, Tian 2023a)

- Pacjenci z ≥ 1 TESAE związanym z leczeniem: 0 vs 0 (0,0%)
- Pacjenci z ≥ 1 AESI: 1 (1,9%) vs 0 (0,0%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 2:1 do dwóch grup: MAV vs PBO, przeprowadzona za pomocą IXRS, czynniki stratyfikacji: aktualne stosowanie BB (tak vs nie)
- Zaślepienie: podwójne; badacza, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie
- Badanie obejmowało 4 okresy: skryning – 4 tyg., faza badania z randomizacją, z kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem – 30 tyg., faza przedłużona, LTE (*long-term extension*) obejmujące okres z podwójnym zaślepieniem oraz okres *open-label* – 48 tyg., okres *follow-up* po leczeniu – 8 tyg. (20 tyg. dla pacjentów wolno metabolizujących CYP2C19)
- Źródła danych:
 - Tian 2023 – plan badania
 - Tian 2023a – główne wyniki

14.11.3 Badanie VALOR-HCMTabela 60. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania VALOR-HCM.**VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje Desai 2021, Desai 2022, Cremer 2022, Desai 2023, Desai 2023a; doniesienie konferencyjne Desai 2023b)****Metodyka**

Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	19 (USA)	Sponsor	MyoKardia
Okres obserwacji	138 tyg.: 2 tyg. skryningu, 16 tygodni fazy kontrolowanej placebo, następnie kolejne 16 tygodni leczenia MAV (tygodnie 16-32), potem faza LTE – leczenie MAV (tygodnie 32-128), 8 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowana wielkość próby 100 pacjentów, zapewniała 95% moc wykrycia 50% względnej różnicy między grupami dla głównego punktu końcowego w badaniu dwustronnym, przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$.		
Analiza statystyczna	<p>Analiza skuteczności wykonana w populacji ITT, czyli dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszel z uwzględnieniem stratyfikacji. Wyniki punktów końcowych podsumowano dla grup i przedstawiono proporcjonalną różnicę między grupami wraz z 95% CI. Wykonano analizę wrażliwości przy użyciu alternatywnej definicji kryteriów włączenia dla SRT, zdefiniowanej jako brak poprawy klasy czynnościowej NYHA lub maksymalny gradient LVOT ≥ 50 mmHg.</p> <p>Wykonano hierarchiczną analizę drugorzędowych punktów końcowych: po osiągnięciu istotności (test dwustronny, wymagano $p < 0,05$) w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego, analizowano kolejno: zmianę powysiłkowego gradientu LVOT, liczbę pacjentów z poprawą ≥ 1 klasy czynnościowej NYHA, ocenę jakości życia wg KCCQ-23 CSS, zmiany stężenia NT-proBNP, zmiany stężenia sercowej troponiny I.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ leczenia na kwalifikację do procedury SRT (złożony punkt końcowy) – obejmujący możliwość kwalifikacji pacjenta do procedury SRT lub decyzję pacjenta o wykonaniu procedury SRT, po 16 tygodniach 		

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje Desai 2021, Desai 2022, Cremer 2022, Desai 2023, Desai 2023a; doniesienie konferencyjne Desai 2023b)

leczenia mawakamtenem dodanym do standardowej terapii, lub samą standardową terapią. Niepowodzeniem leczenia była możliwość klasyfikacji pacjenta do zabiegu SRT, lub wykonanie takiego zabiegu. Kwalifikacja to procedury SRT wymagała klasyfikacji czynnościowej wg NYHA III lub IV, lub klasy II wraz z obecnością omdleń wywołanych wysiłkiem fizycznym, a także wartości gradientu LVOT (spoczynkowego, lub po wysiłku lub po próbie Valsalvy) ≥ 50 mmHg. Pacjenci z wyjściową klasą NYHA II, z omdleniami w wywiadzie, którzy pozostawali w tej klasie po 16 tygodniach leczenia kwalifikowali się do SRT, jeżeli maksymalny gradient w LVOT wynosił ≥ 50 mmHg w 16 tygodniu badania. Jednakże, pacjenci wyjściowo klasyfikowani w klasie III lub IV według NYHA, z poprawą do klasy II po 16 tygodniach leczenia nie byli kwalifikowani do SRT, chyba że występowały u nich omdlenia (omdlenia powysiłkowe lub stan bliski omdleniu) w trakcie 16 tygodni badania. Pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie badanie, lub u których nie udało się ustalić odpowiedzi na leczenie, byli traktowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (a więc kwalifikujący się do procedury SRT).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Ocena poprawy klasy czynnościowej NYHA
- Ocena gradientu LVOT mierzonego w spoczynku, po próbie Valsalvy
- Ocena parametrów sercowych ocenianych w badaniu echokardiograficznym: LVEF, LVMI, LAVI
- Ocena biomarkerów: NT-proBNP, sercowej troponiny
- Ocena jakości życia – kwestionariusz KCCQ-23-CSS
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo

Interwencja: Mawakamten (MAV): początkowo 5 mg p.o. 1× dziennie. Dopuszczano zmianę dawkowania leku w określonych punktach czasowych:

- 4 tydzień – redukcja dawki do 2,5 mg, jeśli gradient w LVOT po próbie Valsalvy wynosił < 30 mm Hg
- 8 tydzień – zwiększenie dawki o jeden stopień (2,5→5 mg lub 5→10 mg), jeśli gradient w LVOT po próbie Valsalvy wynosił ≥ 30 mm Hg
- 12 tydzień – zwiększenie dawki o jeden stopień (2,5→5 mg lub 5→10 mg lub 10→15 mg), jeśli gradient w LVOT po próbie Valsalvy utrzymywał się na poziomie ≥ 30 mm Hg

Komparator: Placebo (PBO): dawkowanie analogiczne jak w grupie interwencji (kapsułka o wyglądzie identycznym jak w grupie interwencji stosowana p.o. raz dziennie). W celu utrzymania zaślepienia dostosowanie dawkowania (utrzymanie dawkowania, zwiększenie lub redukcja dawki) było sterowane przez interaktywny system odpowiedzi (IXRS).

Czas leczenia: 16 tyg.

Faza badania z aktywną kontrolą

Interwencja: Mawakamten (MAV): (stosowany u wszystkich pacjentów)

- pacjenci leczeni MAV w poprzedniej fazie badania kontynuowali dawkę stosowaną w 16. tyg.
- pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej mawakamten początkowo stosowali MAV w dawce 5 mg raz dziennie, dopuszczano zmianę dawkowania w określonych punktach czasowych (dopuszczano redukcję dawki w 20 tyg., zwiększenie dawki w 24. i 28. tyg.), dopuszczalne dawki MAV obejmowały: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg

Czas leczenia: 16 tyg.

Faza przedłużona, LTE (long-term extension)

Interwencja: Mawakamten (MAV): (stosowany u wszystkich pacjentów) kontynuowano stosowanie MAV raz dziennie, dopuszczano zwiększenie dawki maksymalnie do 15 mg/dz., jeśli frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosiła $\geq 50\%$ a gradient w LVOT po próbie Valsalvy ≥ 30 mm Hg lub powysiłkowy gradient LVOT ≥ 50 mm Hg. W dowolnym momencie dopuszczano zmniejszenie dawki, jeśli istniały obawy dotyczące bezpieczeństwa pacjenta. Stosowana dawka leku pozostawała zaślepiena, jeśli sponsor nie zdecydował o zniesieniu zaślepienia po przeprowadzeniu analizy głównej).

Czas leczenia: 96 tyg.

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje *Desai 2021, Desai 2022, Cremer 2022, Desai 2023, Desai 2023a; doniesienie konferencyjne Desai 2023b*)

Czasowe przerwanie leczenia: leczenie przerywano w przypadku stwierdzenia dysfunkcji skurczowej (LVEF <50%). Badacz może rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs, SAEs lub z innego powodu. Wizytę kontrolną planowano po 2-4 tyg. Jeśli podczas wizyty odnotowano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) do wartości $\geq 50\%$, ponownie włączano leczenie w zredukowanej dawce. Jeśli obniżenie LVEF utrzymywało się, wymagało to trwałego zakończenia leczenia. Wprowadzono symulowane przez IXRS komunikaty o konieczności czasowego przerwania leczenia w celu zachowania zaślepienia.

Trwałe zakończenie leczenia: następowało w jednej z następujących sytuacji: ciąża, utrzymywanie się obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF <50%) po ponownym włączeniu leczenia MAV w dawce 2,5 mg następującego po przerwaniu leczenia z powodu LVEF <50%, obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $\leq 30\%$, zniesienie zaślepienia na życzenie badacza, kontynuacja stosowania leku ma niekorzystny wpływ na bezpieczeństwo lub dobre samopoczucie pacjenta (wg badacza), spełnienie wszystkich kryteriów dla możliwego rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, z ang. *drug-induced liver injury*), życzenie pacjenta lub sponsora.

W każdym momencie badania pacjenci mogą wycofać się z badania (z powodu decyzji pacjenta lub braku odpowiedzi na leczenie) i wybrać zabieg zmniejszający grubość przegrody (SRT) po okresie *washout* leku (≥ 6 tyg.).

Leczenie dozwolone: leczenie standardowe oHCM stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce, obejmujące beta-blokery, werapamil, diltiazem, dizopiramid (wybór terapii przez badacza, zgodnie z wytycznymi leczenia HCM) lub stwierdzona nietolerancja takiego leczenia w przeszłości. Pacjenci powinni stosować optymalne, dobrze tolerowane leczenie przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem. Zalecano stosowanie leków w stabilnych dawkach przez pierwsze 32 tyg. badania (ewentualnie dopuszczano zmianę w zależności od sytuacji klinicznej). Po 32. tyg. leczenie dopuszczano zmianę stosowanego leczenia standardowego HCM w zależności od sytuacji klinicznej.

Leczenie niedozwolone: niedozwolone było wcześniejsze oraz obecne stosowanie leków kardiotoxycznych, w tym doksorubicyny; od 14 dni przed skryningiem do zakończenia badania nie było dozwolone stosowanie następujących leków: umiarkowane i silne inhibitory CYP2C19 oraz silne inhibitory CYP3A4, wyciąg z dziurawca, suplementy biotyny.

Leczenie dozwolone z ograniczeniami: preparaty multiwitamin zawierające biotynę powinny być stosowane >24h przed wizytą

Populacja

Kryteria włączenia (Desai 2023)

- Wiek ≥ 18 lat
- Masa ciała >45 kg
- Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE
- Diagnoza oHCM – niewyjaśniona hipertrofia LV bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV; maksymalna grubość ściany lewej komory ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej). Spełnienie kryteriów kwalifikacji do zabiegu zmniejszającego grubość przegrody wg ACCF/AHA 2011:
 - kryteria kliniczne: pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii farmakologicznej utrzymywanie się ciężkiej duszności lub bólu klatki piersiowej (klasa czynnościowa NYHA III lub IV) lub (na potrzeby niniejszego badania) klasa czynnościowa NYHA II z omdleniem wywołanym wysiłkiem lub stanem przedomdleniowym)
 - kryteria hemodynamiczne: dynamiczny gradient LVOT spoczynkowy lub po prowokacji (próba Valsalvy, wysiłek fizyczny) ≥ 50 mmHg powiązany z hipertrofią przegrody ≥ 15 mm (lub ≥ 13 mm w rodzinnej oHCM)
 - kryteria anatomiczne: grubość przegrody przedniej wystarczająca do bezpiecznego i skutecznego przeprowadzenia procedury (w opinii operatora)
- Skierowanie lub rozważanie pod kątem wykonania zabiegu zmniejszającego grubość przegrody w ciągu ostatnich 12 miesięcy i gotowość do poddania się zabiegowi SRT
- Pacjenci skierowani lub rozważani pod kątem wykonania przezskórnej ablacji alkoholowej przegrody muszą mieć odpowiednią pierwszą przegrodową gałąź przesywającą odchodzącą od gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, pozwalającą na przeprowadzenie procedury
- Saturacja $\geq 90\%$ w spoczynku
- Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 60\%$ oceniona w echokardiografii
- Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skryningu do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania oraz do zrozumienia ryzyka związanego z udziałem w badaniu

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje *Desai 2021*, *Desai 2022*, *Cremer 2022*, *Desai 2023*, *Desai 2023a*; doniesienie konferencyjne *Desai 2023b*)

**Kryteria
wykluczenia
(Desai 2023)**

- Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym oceniającym mawakamten
- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku
- Udział w badaniu klinicznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed skryningiem (którykolwiek okres jest dłuższy)
- Choroba naciekowa lub spichrzeniowa powodująca hipertrofię serca mogącą przypominać oHCM (w tym choroba Fabry'ego, amyloidoza, zespół Noonan z hipertrofią LV)
- Zaplanowana procedura inwazyjna w ciągu pierwszych 32 tygodni badania
- Zaplanowany zabieg naprawczy mięśnia brodawkowatego lub zastawki mitralnej lub inna procedura wewnątrzsercowa
- Dla pacjentów stosujących beta-adrenolityk, blokery kanału wapniowego lub dizopiramid, zmiana dawkowania w ciągu 14 dni przed skryningiem lub spodziewana w trakcie pierwszych 16 tygodni badania
- Choroba lub stan uniemożliwiający wykonywanie próby wysiłkowej w pozycji pionowej
- Napadowe migotanie przedsionków obecne w EKG podczas skryningu
- Przetrwale lub utrwalone migotanie przedsionków, bez leczenia przeciwnarciowego przez min. 4 tygodnie lub bez odpowiedniej kontroli rytmu komór w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
- Wcześniejszy zabieg zmniejszający grubość przegrody: miektomia chirurgiczna lub przezskórna ablacja alkoholowa przegrody (dopuszczano pacjentów po nieoptymalnej lub nieskutecznej przezskórnej alkoholowej ablacji przegrody, jeśli nie uwidoczono śladu jej przeprowadzenia w echokardiografii, po konsultacji ze sponsorem lub monitorem medycznym)
- Implantacja ICD lub zmiana generatora impulsów zaplanowana w ciągu pierwszych 32 tygodni badania
- Nieprawidłowości stwierdzone w EKG, mogące, wg badacza, stwarzać ryzyko dla pacjenta (np. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia)
- Ostra lub ciężka choroba współistniejąca, która, wg badacza, może prowadzić do przedwczesnego zakończenia badania lub zakłócać wykonywanie wymaganych procedur lub ich ocenę
 - Choroba płuc ograniczająca wydolność wysiłkową lub powodująca zmniejszenie saturacji
 - Przebycie choroby nowotworowej w ciągu 10 lat przed skryningiem (dopuszczano pacjentów ze skutecznie leczonym rakiem płaskonabłonkowym skóry lub rakiem podstawnokomórkowym lub rakiem szyjki macicy *in situ* lub rakiem piersi przewodowym *in situ* oraz pacjentów, u których wylczono nowotwór przed >10 latami)
- W historii inna klinicznie istotna choroba lub stan, które w opinii badacza mogą wiązać się z ryzykiem dla bezpieczeństwa pacjenta lub zakłócać udział w procedurach określonych w badaniu
- Nieprawidłowe parametry laboratoryjne związane z bezpieczeństwem pacjenta; pacjent może wziąć udział w badaniu, jeśli nie mają one znaczenia klinicznego oraz gdy poziom enzymów wątrobowych wynosi <3 x GGN (ALT, AST), a GFR wynosi ≥30 ml/min/1,73 m²
- Umiarkowane lub ciężkie zwężenie aorty w echokardiografii
- Dodatni wynik testu serologicznego na obecność HIV, HCV lub HBV (z wyjątkiem HBs+, który jest markerem odporności)
- Aktywne zakażenie COVID-19 (dodatni wynik testu PCR) w ciągu 90 dni przed skryningiem (jeśli pacjent miał dodatni wynik testu PCR w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem wymagano negatywnego wyniku testu na COVID-19 przy skryningu)
- Wcześniejsze leczenie lekami kardi toksycznymi, w tym doksorubicyną
- Niezdolność do przestrzegania wymagań badania
- Krewny pierwszego stopnia członka personelu ośrodka bezpośrednio biorącego udział w badaniu lub sprzedawcy, lub sponsora

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	Tętno, średnia (SD) [uderzeń/minute]	SBP, średnia (SD) [mmHg]	DBP, średnia (SD) [mmHg]	Klasa czynnościowa NYHA	
							II	III
MAV, N=56	59,8 (14,2)	29 (51,8%)	29,3 (4,8)	64 (10)	130,4 (16,5)	74,0 (10,5)	4 (7,1%)	52 (92,9%)
PBO, N=56	60,9 (10,5)	28 (50,0%)	31,9 (6,2)	63 (10)	131,2 (16,6)	74,2 (8,9)	4 (7,1%)	52 (92,9%)

Rodzaj SRT

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje *Desai 2021*, *Desai 2022*, *Cremer 2022*, *Desai 2023*, *Desai 2023a*; doniesienie konferencyjne *Desai 2023b*)

Charakterystyka populacji	Czas trwania oHCM, Średnia (SD) [lata]	Kardiomiopatia przerostowa w rodzinie, n (%)	Migotanie przedsionków (AF), n (%)	Miomektomia	Alkoholowa ablacja przegrody	Nadciśnienie tętnicze, n (%)	Omdlenie lub stan przedo mdleniowy, n (%)	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD), n (%)
MAV, N=56	7,5 (9,4)	17 (30,4%)	11 (19,6%)	48 (85,7%)	8 (14,3%)	36 (64,3%)	29 (51,8%)	9 (16,1%)
PBO, N=56	6,7 (7,4)	15 (26,8%)	8 (14,3%)	49 (87,5%)	7 (12,5%)	34 (60,7%)	30 (53,6%)	10 (17,9%)
Leczenie towarzyszące HCM								
Charakterystyka populacji	BB mono	CCB mono:	DIZ mono:	BB + CCB	BB + DIZ	CCB + DIZ	BB, CCB i DIZ	Brak (nietolerancja)
MAV, N=56	26 (46,4%)	7 (12,5%)	0 (0,0%)	6 (10,7%)	11 (19,6%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	3 (5,4%)
PBO, N=56	25 (44,6%)	10 (17,9%)	2 (3,6%)	10 (17,9%)	3 (5,4%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)	3 (5,4%)
Charakterystyka populacji	Stężenie NT-pro-BNP, mediana (IQR) [ng/l]	Stężenie wysokoczułych troponin sercowych I, mediana (IQR) [ng/l]	Stężenie wysokoczułych troponin sercowych T, mediana (IQR) [µg/l]	KCCQ CSS, średnia (SD)	Niedomykalność mitralna (umiarkowana lub większa), n (%)	Maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (TR), średnia (SD) [cm/s]		
MAV, N=56	724 (291; 1913)	17,3 (7,0; 31,6)	0,014 (0,01; 0,02)	69,5 (16,3)	16 (28,6%)	264,9 (57,5)		
PBO, N=56	743 (275; 1,196)	12,9 (6,1; 26,0)	0,011 (0,008; 0,02)	65,6 (19,9)	11 (19,6%)	255,8 (34,7)		
Parametry echokardiograficzne								
Charakterystyka populacji	LVEF, średnia (SD) [%]	Grubość przegrody międzykomorowej, średnia (SD) [mm]	Gradient LVOT, średnia (SD) [mmHg]			LAVI, średnia (SD) [ml/m ²]	LVMI, średnia (SD) [g/m ²]	
			w spoczynku	po próbie Valsalvv	po wysiłku			
MAV, N=56	67,9 (3,7)	18 (4)	51,2 (31,4)	75,3 (30,8)	82,5 (34,7)	41,3 (16,5)	119,2 (29,49)	
PBO, N=56	68,3 (3,2)	17 (4)	46,3 (0,5)	76,2 (29,9)	85,2 (37,0)	40,9 (15,2)	122,3 (30,66)	
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne w obu grupach.							
Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Zakończenie badania			Procedura SRT		
			ogółem	wycofanie	inne			
MAV		56 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,6%)		
PBO	152	56 (100%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)		
Ogółem		112 (100%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	4 (3,6%)		

Wyniki

Analiza skuteczności, MAV+SoC (N=56) vs PBO+SoC (N=56)

- Wpływ leczenia na kwalifikację do procedury SRT (złożony punkt końcowy)
 - Możliwość kwalifikacji do procedury SRT lub decyzja podjęcia tej procedury: 10/56 (17,9%) vs 43/56 (76,8%); Różnica efektu = -58,9 (95% CI: -73,9; -44,0), p < 0,001

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje *Desai 2021*, *Desai 2022*, *Cremer 2022*, *Desai 2023*, *Desai 2023a*; doniesienie konferencyjne *Desai 2023b*)

- Decyzja podjęcia procedury: 2/56 (3,6%) vs 2/56 (3,6%)
- Możliwość kwalifikacji do procedury SRT: 8/56 (14,3%) vs 39/56 (69,6%)
- Brak możliwości oceny statusu (imputacja możliwości kwalifikacji do SRT): 0/56 (0,0%) vs 2/56 (3,6%)
- Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 : 35/56 (62,5%) vs 12/56 (21,4%); Różnica efektu: 41,10 (95% CI: 24,50; 57,70) p.p.
- Gradient LVOT mierzony po wysiłku, średnia zmiana (SD) [mmHg]: -39,10 (36,50) vs -1,80 (28,80); Różnica efektu: -37,20 (95% CI: -48,10; -26,20), $p < 0,001$
- Gradient LVOT mierzony w spoczynku, średnia zmiana (SD) [mmHg]: -36,00 (28,80) vs -1,50 (26,50); Różnica efektu: -33,40 (95% CI: 42,30; -24,50)
- Gradient LVOT mierzony po próbie Valsalvy, średnia zmiana (SD) [mmHg]: -45,20 (28,50) vs 0,40 (29,70); Różnica efektu: -47,60 (95% CI: -58,20; -37,00)
- Średnia zmiana LVEF (SD): -3,40 (6,20) vs 0,30 (4,20); Różnica efektu: -4,0 (95% CI: -5,5; -2,5)
- Średnia zmiana LVMI (SD) [g/m²]: -7,90 (17,70) vs -1,90 (16,60); Różnica efektu: -6,50 (95% CI: -13,20; 0,11)
- Średnia zmiana LAVI (SD) [ml/m²]: -5,20 (7,80) vs -0,50 (8,10); Różnica efektu: -4,40 (95% CI: -7,10; -1,70)
- Zmiana stężenia NT-proBNP, mediana zmiany (IQR) [ng/l]: -399 (IQR: -1146; -138) vs 40 (IQR: -155; 203); Stosunek średnich geometrycznych (GMR): 0,33 (95% CI: 0,26; 0,42); $p < 0,001$
- Zmiana stężenia sercowej troponiny, mediana zmiany (IQR) [ng/l]: -9,2 (IQR: -18,1; -1,8) vs 0,07 (IQR: -2,0; 3,3); Stosunek średnich geometrycznych (GMR): 0,53 (95% CI: 0,41; 0,70); $p < 0,001$

Analiza bezpieczeństwa, MAV+SoC (N=56) vs PBO+SoC (N=55)

- Frakcja wyrzutowa LV <50%: 2 (3,6%) vs 0 (0,0%)
- Trwałe odstawienie leku ze względu na frakcję wyrzutową LV <30%: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Śmierć, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia

- Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia: 123 vs 93
- Liczba chorych z ≥ 1 AE w trakcie leczenia: 41 (73,2%) vs 34 (61,8%)

Ciężkie (serious%) zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia

- Liczba poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia: 4 vs 1
- Liczba pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs: 3 (5,4%) vs 1 (1,8%)
- Migotanie przedsionków: 2 (3,6%) vs 0 (0,0%)
- Choroba COVID-2019: 1 (1,8%) vs 0 (0,0%)
- Zatrucie alkoholem: 0 (0,0%) vs 1 (1,8%)

Nieciężkie (nonserious%) zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia

- Liczba innych niż ciężkie AEs podczas leczenia: 119 vs 92

Układ sercowo-naczyniowy

- Ból w klatce piersiowej: 2 (3,6%) vs 3 (5,5%)
- Kołatanie serca: 2 (3,6%) vs 2 (3,6%)
- Stan przedomdleniowy: 1 (1,8%) vs 0 (0,0%)
- Omdlenie: 1 (1,8%) vs 0 (0,0%)
- Migotanie przedsionków: 2 (3,6%) vs 0 (0,0%)
- Nieutralony częstoskurcz komorowy: 0 (0,0%) vs 5 (9,1%)
- Bradykardia: 2 (3,6%) vs 0 (0,0%)
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia: 1 (1,8%) vs 0 (0,0%)

Inne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

- Zmęczenie: 5 (8,9%) vs 2 (3,6%)
- Ból głowy: 2 (3,6%) vs 5 (9,1%)

VALOR-HCM (NCT04349072; publikacje *Desai 2021*, *Desai 2022*, *Cremer 2022*, *Desai 2023*, *Desai 2023a*; doniesienie konferencyjne *Desai 2023b*)

- Duszność: 4 (7,1%) vs 3 (5,5%)
- Zawroty głowy: 4 (7,1%) vs 3 (5,5%)
- Nudności: 4 (7,1%) vs 1 (1,8%)
- Wysypka: 4 (7,1%) vs 0 (0,0%)
- Choroba COVID-2019: 1 (1,8%) vs 2 (3,6%)

Uwagi

- Całkowity czas trwania badania (138 tygodni) obejmował: skryning (2 tyg.), badanie RCT kontrolowane placebo (16 tyg.), fazę badania z aktywną kontrolą (16 tyg.), fazę przedłużoną, LTE (96 tyg.), okres *follow-up* po leczeniu (8 tyg.)
 - Randomizacja w stosunku 1:1: MAV vs PBO, czynniki stratyfikacji: rodzaj rekomendowanego zabiegu zmniejszającego grubość przegrody (miomektomia chirurgiczna vs ablacja alkoholowa), klasa czynnościowa wg NYHA
 - Zaślepienie: podwójne; badacza, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Mawakamten i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie
 - Źródła danych:
 - *Desai 2021* – plan badania
 - *Desai 2022* – główne wyniki (16 tyg.)
 - *Cremer 2022* – analiza eksploracyjna – ocena wpływu leczenia MAV na parametry czynności rozkurczowej w populacji pacjentów z silnymi objawami, analiza związku zmiany funkcji rozkurczowej z drugorzędowymi klinicznymi i biomarkerymi punktami końcowymi
 - *Desai 2023* – wyniki z 32 tygodnia – wszyscy chorzy otrzymywali MAV od 16 tygodnia
 - *Desai 2023a* – wyniki z 56 tygodnia – wszyscy chorzy otrzymywali MAV od 16 tygodnia
- Doniesienie konferencyjne:
- *Desai 2023b* – dodatkowe wyniki jakości życia (składowe kwestionariusza KCCQ)

14.11.4 Badanie PIONEER-HCM

Tabela 61. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PIONEER-HCM.

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja *Heitner 2019*, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2018*, faza OLE, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2019a*, *Masri 2023*, *Wang 2019*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywna próba kliniczna 2 fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia, prowadzona bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	6/8 [^]	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	5 (USA)	Sponsor	MyoKardia
Okres obserwacji	16 tygodni (12 tyg. leczenia + 4 tyg. wmywania)		
Oszacowanie wielkości próby	Przyjęto, że uwzględnienie 10 chorych pozwoli z mocą statystyczną 80% wykryć zmniejszenie od wartości wyjściowej o 30 mmHg w powysiłkowym gradiencie LVOT, oraz z mocą powyżej 99% zmniejszenie o 50 mmHg. Oszacowanie to wykonano przy założeniu jednostronnego poziomu istotności 0,05 oraz odchylenia standardowego dla ocenianego efektu rzędu 35 mmHg.		
Analiza statystyczna	Ocenę istotności zmiany gradientu LVOT testowano przy pomocy testu Wilcozona, przyjmując poziom istotności $p = 0,05$. Punkty końcowe podsumowano również opisowo, prezentując średnie, odchylenia standardowe, a także 95% przedziały ufności. Pacjentów bez wyniku wyjściowego lub wyniku po 12 tygodniach terapii wykluczano z obliczeń zmian – nie wprowadzono imputacji brakujących danych.		

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja *Heitner 2019*, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2018*, faza OLE, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2019a*, *Masri 2023*, *Wang 2019*)

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- zmiana gradientu w drodze odpływu z lewej komory serca (LVOT, ang. *left ventricular outflow tract*) po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowej

Drugorzędowe punkty końcowe:

**Punkty
końcowe**

- odsetek pacjentów uzyskujących powysiłkowy gradient LVOT <30 mmHg
- zmiana numerycznej oceny stopnia duszności (NRS, ang. *numerical rating scale*)
- zmianę szczytowego zużycia tlenu (pVO₂)
- zmianę stosunku VE/VCO₂, zmiany gradientu LVOT mierzonego w spoczynku lub po próbie Valsalvy
- zmiany w spoczynkowej LVEF oraz jej odwracalność w trakcie 4-tygodniowego okresu po zakończeniu leczenia
- W ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniono zmiany w objawach określonych w klasyfikacji NYHA, a także zmiany wyniku skali KCCQ-OS, oraz zmiany stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w osoczu

Interwencja i komparatory

- Mawakamten (Camzyos) stosowany w dawkach 2, 5, 10, 15 lub 20 mg
- Lek administrowano w postaci doustnych tabletek, raz dziennie; stosowano 4 rodzaje tabletek: 2 mg, 5 mg, 10 mg oraz 20 mg
- Leczenie prowadzono przez 12 tygodni, po których następował 4-tygodniowy okres wymywania

W ramach badania oceniano 2 sekwencyjne kohorty pacjentów, oznaczone jako „A” oraz „B”. Kohorta A została zaprojektowana w celu oceny zakładanego efektu mawakamtenu – redukcji kurczliwości lewej komory (uzyskanie docelowej LVEF 15%-20%), oraz w celu scharakteryzowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki zastosowanej dawki leku (dawka początkowa 10 mg/dzień dla pacjentów z masą ciała 60 kg lub mniej oraz 15 mg/dzień dla pacjentów z masą ciała >60 kg). Lek mógł być wstrzymywany a dawkowanie modyfikowane w zależności od obserwowanych zmian LVEF w 4 tygodniu, lub pojawienia się zdarzeń niepożądanych (pacjentów monitorowano cotygodniowo). W ramach kohorty A, leki blokujące kanał wapniowy, beta-blokery oraz dizopiramid były wycofywane na przynajmniej 14 dni przed pierwszą dawką mawakamtenu.

Kohorta B została zaprojektowana w celu oceny odpowiedzi na leczenie przy niższym stężeniu ocenianego leku, i pacjenci otrzymujący wcześniej beta-blokery mogli kontynuować to leczenie w trakcie badania (w tej samej dawce). Dawka początkowa mawakamtenu w kohorcie B wynosiła 2 mg/dzień dla wszystkich pacjentów; dawkę zwiększano do 5 mg/dzień na końcu 4 tygodnia, jeśli obserwowano zmniejszenie spoczynkowego gradientu LVOT o mniej niż <50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Populacja

**Kryteria
włączenia**

- Pacjenci niezależnie od płci, w wieku 18-70 lat
- Diagnoza HCM na podstawie obecności przerostu lewej komory serca (grubość ściany lewej komory ≥ 15 mm [≥ 13 mm u pacjentów z rodzinnym HCM w wywiadzie])
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (LVOT): spoczynkowy gradient w LVOT ≥ 30 mmHg oraz powysiłkowy gradient w LVOT ≥ 50 mmHg
- Klasa funkcjonowania według NYHA II lub III, wynikająca (w ocenie badaczy) ze zwężenia LVOT
- Wskaźnik masy ciała (BMI) 18-37 kg/m² na wizycie skryningowej (obliczany metodą stosowaną w danym ośrodku)
- Parametry laboratoryjne wykorzystywane w monitorowaniu bezpieczeństwa (chemiczne, hematologiczne, parametry układu moczowego) w granicach normy na wizycie skryningowej, lub poza granicami normy w przypadku spełnienia obu poniższych warunków:
 - uznania odstępstwa za nieistotne klinicznie przez badaczy;
 - w przypadku odstępstwa od normy wyniku testu wątrobowego: wynik w granicy $<1,5 \times \text{GGN}$
- LVEF $\geq 55\%$ na wizycie skryningowej, w ocenie badaczy wykonanej w danym ośrodku
- Możliwość przeprowadzenia (w ocenie badacza) wiarygodnego badania echokardiograficznego
- Możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu i przestrzeganie zasad prowadzenia badania, określonych protokołem

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja Heitner 2019, doniesienia konferencyjne: Heitner 2018, faza OLE, doniesienia konferencyjne: Heitner 2019a, Masri 2023, Wang 2019)

Kryteria wykluczenia

- Możliwość przeprowadzenia oceny duszności (NRS)
- Wyrażenie zgody i konieczność powstrzymania się od stosunków seksualnych, lub stosowania uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania i do 3 miesięcy po jego zakończeniu (zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn)
- W przypadku kobiet – brak ciąży lub karmienia piersią
- Omdlenia w związku z wysiłkiem fizycznym w ciągu uprzednich 6 miesięcy
- Obecność jakichkolwiek czynników zdrowotnych uniemożliwiających wysiłek fizyczny wymagany w teście wysiłkowym
- Utrzymująca się tachykardia komorowa
- Upośledzenie czynności skurczowej lewej komory (LVEF <45%)
- Utrzymujące się migotanie przedsionków lub migotanie przedsionków w trakcie skryningu
- Napadowe migotanie przedsionków (ang. *paroxysmal atrial fibrillation*) z udokumentowanym tętnem spoczynkowym >100 uderzeń/min w ciągu roku przed skryningiem
- Zwiększona choroba wieńcowa w wywiadzie (zmniejszenie o >70% światła ≥ 1 naczynia wieńcowego)
- Nadwrażliwość mawakamten lub którykolwiek ze składników stosowanego preparatu
- Aktywne zakażenia
- Odstęp QTc wyznaczony formułą Friderica >500 ms, lub inne zaburzenia w EKG stanowiące w ocenie badacza czynnik ryzyka uniemożliwiający bezpieczny udział pacjenta w badaniu
- Zwężenie aorty lub podzastawkowe zwężenie aorty
- Jakiegokolwiek nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem raka szyjki macicy *in situ* >5 lat przed skryningiem, lub usuniętego chirurgicznie nieczerniakowego raka skóry >2 lat przed skryningiem
- Dodatni wynik zakażenia wirusem HIV, HCV, lub HBV
- Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków
- Jakiegokolwiek schorzenia w wywiadzie lub stany medyczne, które w opinii badaczy wykluczały bezpieczny udział pacjentów w badaniu, lub prawidłowy przebieg badania
- Stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leku w ciągu 30 dni (lub 5 okresów półtrwania takiego leku, którekolwiek dłuższe) przed skryningiem, lub stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnego urządzenia w trakcie badania
- Używanie produktów zawierających nikotynę lub tytoń w stopniu równoważnym paleniu >10 papierosów dziennie
- Wcześniejsze stosowanie terapii kardi toksycznej (np. doksorubicyna), lub obecne leczenie preparatami przeciw arytmii o inotropowo ujemnym działaniu (np. flekainid, propafenon)
- Brak możliwości przestrzegania wymagań badania, w tym odpowiedniej liczby wizyt w danym ośrodku
- Zatrudnienie w firmie MyoKardia, lub krewni takich osób, lub badacze zaangażowani bezpośrednio w prowadzenie badania i ich krewni
- Wykluczenie z kohorty A: pacjenci w opinii badaczy wymagający stosowania beta blokerów, blokerów kanału wapniowego lub dizopiramidu – pacjenci, u których możliwe było bezpieczne wycofanie tego leczenia byli kwalifikowani do kohorty A, pod warunkiem zakończenia leczenia na 14 dni przed wizytą skryningową
- Wykluczenie z kohorty B: pacjenci w opinii badaczy wymagający stosowania blokerów kanału wapniowego lub dizopiramidu – pacjenci, u których możliwe było bezpieczne wycofanie tego leczenia byli kwalifikowani do kohorty B, pod warunkiem zakończenia leczenia na 14 dni przed wizytą skryningową

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (zakres) [lata]	Płeć, n/N (%)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]	Kategoria NYHA
Kohorta A	56 (22-70)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M: 7/11 (63,6%) ▪ K: 4/11 (36,4%) 	29,7 (4,1)	76 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 7/11 (64,0%) ▪ III: 4/11 (36,0%)
Kohorta B	58 (26-67)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M: 5/10 (50,0%) 	32,3 (5,4)	62 (8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 5/10 (50,0%)

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja *Heitner 2019*, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2018*, faza OLE, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2019a*, *Masri 2023*, *Wang 2019*)

▪ K: 5/10 (50,0%)

▪ III: 5/10 (50,0%)

Przeptyw chorych	Ocena spełnienia kryteriów włączenia	Liczba chorych	Utrata z obserwacji	Zakończenie leczenia z powodu SAEs przed 4 tyg. badania	Pacjenci uwzględnieni w głównej analizie
Kohorta A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 25 ▪ Wykluczeni pacjenci: 4 (16%), po 2 (8%) w każdej z kohort 	11	0 (0%)	1 (9,1%)	n = 8: 3 wykluczono z uwagi na zakończenie leczenia z powodu SAEs (1 chory), brakujące dane (1 chory) oraz dane sprawiające problemy natury technicznej w analizie (1 chory)
Kohorta B		10	0 (0%)	0 (0%)	n = 9: 1 chory wykluczony z uwagi na dane sprawiające problemy natury technicznej w analizie (1 chory)

Wyniki

Analiza skuteczności klinicznej

	Kohorta A (n = 11)		Kohorta B (n = 10)	
	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)	Wartość wyjściowa (SD)	Zmiana po 12 tyg. (95% CI)
Zmiana gradientu w LVOT mierzona po wysiłku	103 (50) n = 9	-89,5 (-138,3;-40,7) n = 8	86 (43) n = 9	-25,0 (-47,1;-3,0) n = 9
Uzyskanie gradientu LVOT <30 mmHg, n (%)	-	8 (72,3%)	-	0 (0%)
Zmiana gradientu w LVOT mierzona w spoczynku	60 (28)	-47,8 (-72,2;-23,4) n = 10	86 (63)	-48,5 (-82,8;-14,1)
Zmiana gradientu w LVOT mierzona po próbie Valsalvy	97 (32)	-84,7 (-113,8;-55,7) n = 10	100 (65)	-47,1 (-82,1;-12,1)
Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) [%]	70 (7)	-14,6 (-23,1;-6,2) n = 10	75 (5)	-5,5 (-9,8;-1,2)
pVO ₂ [ml/kg/min]	20,7 (7,4)	3,5 (1,2; 5,9) n = 10	19,4 (4,6)	1,7 (0,03; 3,3)
VE/VCO ₂	32,2 (5,4)	-2,2 (-6,1; 1,7) n = 10	32,3 (4,4)	-2,5 (-4,3;-0,7)
Numeryczna ocena stopnia duszności	4,9 (1,6)	-3,1 (-4,1;-2,1) n = 10	4,0 (2,6)	-3,0 (-5,0;-1,0)
Zmiana klasyfikacji NYHA	2,4 (0,5)	-0,9 (-1,4;-0,4) n = 10	2,5 (0,5)	-1,0 (-1,3;-0,7)
Zmiana wyniku KCCQ OS	65 (16)	14,4 (7,3; 21,5) n = 10	61 (26)	16,0 (0,3; 31,6)
Mediana zmiany NT-proBNP	930 (647)	-425 (IQR:-748;-68) n = 10	1834 (3209) n = 9	-81 (IQR:-637;-16) n = 9

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja Heitner 2019, doniesienia konferencyjne: Heitner 2018, faza OLE, doniesienia konferencyjne: Heitner 2019a, Masri 2023, Wang 2019)

Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	136 (13)	-6,5 (-16,8; 3,8) n = 10	132 (14)	-9,2 (-19,7; 1,3)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	75 (8)	8,8 (-0,1; 17,7) n = 10	77 (15)	1,2 (-7,5; 9,9)
Prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E') mierzona od strony bocznej (<i>lateral</i>) [cm/s]	6,9 (1,9)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 8,7 (1,6) Zmiana (SD): 1,6 (1,9), p = 0,027 (n = 9) 	5,9 (0,9)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 6,1 (2,1) Zmiana (SD): 0,3 (2,2), p = 0,719
Prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E') mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>) [cm/s]	5,4 (1,6)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 6,3 (1,5) Zmiana (SD): 0,4 (1,3) p = 0,297 (n = 8) 	4,7 (1,4)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 4,0 (0,7) Zmiana (SD): -0,7 (1,4), p = 0,242
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony bocznej, (<i>lateral</i>)	12,9 (3,3)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 9,1 (2,2) Zmiana (SD): -3,6 (3,7) p = 0,031 (n = 8) 	13,9 (3,3)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 12,6 (4,1) Zmiana (SD): -1,3 (4,6), p = 0,432
Stosunek prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'), mierzona od strony przegrody (<i>septal</i>)	17 (6,9)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 12,0 (2,6) Zmiana (SD): -2,3 (3,9) p = 0,055 (n = 8) 	19 (6,6)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 18,0 (4,4) Zmiana (SD): -0,4 (5,4), p = 0,999
Objętość rozkurczowa lewej komory serca LVEDV [ml]	82 (24)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 97 (24) Zmiana (SD): 16 (21) p = 0,027 (n = 8) 	95 (15)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 101 (25) Zmiana (SD): 6 (18), p = 0,492
Wskaźnik objętości lewego przedsionka LAVI [ml/m ²]	30 (10)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 31 (8) Zmiana (SD): 1 (7) p = 0,476 (n = 10) 	41 (20)	<ul style="list-style-type: none"> Wartość końcowa: 35 (12) Zmiana (SD): -6 (12), p = 0,322

Analiza bezpieczeństwa

	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych [liczba zdarzeń]		
	Kohorta A (n = 11)	Kohorta B (n = 10)	Faza wydłużona badania (n = 12)
AEs ogółem, n	62	59	17
Łagodne AEs, n (%)	47 (76%)	50 (85%)	15 (88%)
Umiarkowane AEs, n (%)	14 (23%)	9 (15%)	2 (12%)
Ciężkie (serious) AEs, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

PIONEER-HCM (NCT02842242, publikacja *Heitner 2019*, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2018*, faza OLE, doniesienia konferencyjne: *Heitner 2019a*, *Masri 2023*, *Wang 2019*)

Poszczególne AEs występujące u $\geq 15\%$ chorych w jednej z kohort [liczba zdarzeń]

	Uznane za związane z leczeniem, n (%)	Kohorta A (n = 11)	Kohorta B (n = 10)	Faza wydłużona badania (n = 12)
Częstoskurcz komorowy	0	1	4	0
Migotanie przedsionków	5	3	1	0
Dusznicza bolesna	0	0	2	0
Ból głowy	1	3	2	0
Zawroty głowy	0	1	3	3
Nudności	1	2	0	0
Zmęczenie	1	2	2	3
Wysypka w miejscu podania (podanie doustne)	0	1	2	0
Duszność wysiłkowa	1	2	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0	2	2	2
Zakażenia dróg moczowych	0	2	0	0
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	3	3	0	0
Wysypka	0	2	0	0

Uwagi

- Pacjenci kończący badanie mogli uczestniczyć w fazie wydłużonej, w której monitorowano bezpieczeństwo – na udział w tej fazie zdecydowało się 13 pacjentów; w momencie odcięcia danych dla tej wydłużonej analizy (30 października 2018 roku) nie odnotowano dodatkowych sygnałów bezpieczeństwa
- Autorzy ocenili również zmiany ocenianych punktów końcowych w 16 tygodniu badania, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia w 12 tygodniu. Obserwowano w większości przypadków powrót ocenianych parametrów do wartości obserwowanych wyjściowo
- Szczegóły oceny NICE: 1. badanie wielośrodkowe: tak; 2. cel (hipoteza) jasno określony: tak; 3. jasno sformułowane kryteria włączenia/wykluczenia: tak; 4. jasna definicja punktów końcowych: tak; 5. prospektywny charakter: tak; 6. rekrutacja konsekwentna: brak danych; 7. jasne przedstawienie wyników: tak; 8. analiza wyników w warstwach: nie.
- Pacjentom uczestniczącym w badaniu *PIONERR-HCM* zaproponowano uczestnictwo w dodatkowej, wydłużonej fazie leczenia – *PIONEER-OLE*. W fazie tej ostatecznie wzięło udział 13 (61,9%) pacjentów (średni wiek 57,8 [SD: 13,3], 69% mężczyźni, 92% stosujący beta-blokery). Ogółem, w kolejnych tygodniach leczenia mawakamtenem obserwowano poprawę ocenianych parametrów hemodynamicznych, wskaźników przerostu mięśnia sercowego, a także jakości życia – w większości przypadków (dla doniesień raportujących istotność statystyczną zmian), obserwowane wyniki były istotne statystycznie. W 156 tygodniu leczenia, u 11/12 (91,7%) pacjentów pozostających w badaniu obserwowano poprawę klasy czynnościowej wg NYHA o 1, natomiast tylko 1 (8,3%) pacjent pozostawał bez zmiany klasy NYHA po 156 tygodniach leczenia

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu, wnioski
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis metodyki badań RCT (metodyka, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna), opis fazy LTE do badania VALOR-HCM, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis skuteczności badań RCT, badania bez randomizacji
[REDAKTA]	opis metodyki badań RCT (kryteria selekcji, wiarygodność zewnętrzna, interwencja), opis jakości życia badań RCT, ograniczenia, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, skróty
[REDAKTA]	opis bezpieczeństwa badań RCT, opis skrótowych wyników bezpieczeństwa badań RCT, opis badań wtórnych
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	31
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	31
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów <i>Ismayl 2023, Memon 2023, Mi 2023 i Rabiee Rad 2023</i> , które zawierają metaanalizy.....	37
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie mawakamtenu w leczeniu chorych na oHCM.....	38
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań <i>EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM; MAV+SoC vs PBO+SoC</i>	46
Tabela 8. Schemat badań <i>EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM</i>	48
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach <i>EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM</i>	50
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach <i>EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM</i> według narzędzia RoB2.....	51
Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w fazie przedłużonej badań <i>EXPLORER-CN, VALOR-HCM</i> oraz w kohorcie <i>EXPLORER-LTE</i>	83
Tabela 12. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ-CSS, dane z badań <i>EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM</i> oraz wyniki metaanalizy; MAV+SoC vs PBO+SoC (<i>Spertus 2021, Tian 2023a, Desai 2022</i>).	105
Tabela 13. Ocena jakości życia; średnie wyniki w kwestionariuszach EQ-5D-5L, KCCQ, HCMSQ-SoB; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-HCM (Spertus 2021, Olivotto 2020, Xie 2022)</i>	106
Tabela 14. Ocena jakości życia; średnie wyniki w kwestionariuszu KCCQ; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>VALOR-HCM (Desai 2023b)</i>	108
Tabela 15. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia po leczeniu, ocena wg kwestionariusza KCCQ-OS, dane z badań <i>EXPLORER-HCM, VALOR-HCM</i> oraz wyniki metaanalizy; MAV+SoC vs PBO+SoC (<i>Spertus 2021, Desai 2023b</i>).....	110
Tabela 16. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia po 30 tygodniach leczenia, ocena wg kwestionariusza KCCQ, MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-HCM (Spertus 2021)</i>	111
Tabela 17. Liczba pacjentów osiągających klinicznie istotną zmianę po 30 tygodniach leczenia, ocena wg kwestionariusza EQ-5D-5L, MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-HCM (Xie 2022)</i>	114
Tabela 18. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; MAV vs PBO; badania <i>EXPLORER-CN, EXPLORER-HCM i VALOR-HCM</i>	150
Tabela 19. Poszczególne TEAEs; MAV vs PBO; badania <i>EXPLORER-CN, EXPLORER-HCM i VALOR-HCM</i>	151

Tabela 20. Poszczególne TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia; MAV vs PBO; badanie <i>EXPLORER-HCM</i>	154
Tabela 21. Poszczególne ciężkie AEs; MAV vs PBO; badania <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i>	154
Tabela 22. Poszczególne nieciężkie AEs; MAV vs PBO; badanie <i>VALOR-HCM</i>	156
Tabela 23. Jakiegokolwiek TEAEs odnotowanych w 32. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie <i>VALOR-HCM</i>	158
Tabela 24. Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs odnotowanych w 32. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie <i>VALOR-HCM</i>	160
Tabela 25. Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs odnotowanych w 56. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie <i>VALOR-HCM</i>	162
Tabela 26. Inne punkty oceny bezpieczeństwa odnotowane w 56. tyg.; pacjenci leczeni wyjściowo MAV vs chorzy, którzy rozpoczęli terapię mawakamtenem w 16. tyg.; badanie <i>VALOR-HCM</i>	163
Tabela 27. Ocena zmian parametrów echokardiograficznych i laboratoryjnych po 24 i 36 tygodniach leczenia MAV, kohorta <i>EXPLORER-LTE</i> ; badanie <i>MAVA-LTE</i> , data odcięcia danych: 27.05.2020 (<i>Rader 2021</i>).	166
Tabela 28. Ocena nasilenia objawów oraz ocena bezpieczeństwa, kohorta <i>EXPLORER-LTE</i> , badanie <i>MAVA-LTE</i> , data odcięcia danych: 27.05.2020 (<i>Rader 2021</i>).	167
Tabela 29. Ocena parametrów ocenianych w CMR po 24 i 96 tygodniach leczenia MAV, kohorta <i>EXPLORER-LTE</i> ; badanie <i>MAVA-LTE</i> , data odcięcia danych: 04.08.2022 (<i>Saberi 2023</i>).	169
Tabela 30. Charakterystyka metodyki badania <i>PIONEER-HCM</i>	171
Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu <i>PIONEER-HCM</i>	173
Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów przyjęte w badaniu <i>PIONEER-HCM</i>	173
Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w kohortach ocenianych w ramach badania <i>PIONEER-HCM</i>	176
Tabela 34. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>PIONEER-HCM</i>	178
Tabela 35. Wyniki skuteczności klinicznej badania <i>PIONEER-HCM</i> , ocena MAV w dwóch kohortach (A oraz B).	180
Tabela 36. Wyniki skuteczności klinicznej badania <i>PIONEER-HCM</i> do 16 tygodnia, ocena MAV w dwóch kohortach (A oraz B).....	184
Tabela 37. Wyniki oceny bezpieczeństwa mawakamtenu w badaniu <i>PIONEER-HCM</i>	185
Tabela 38. Zmiany od wartości wyjściowej ocenianych parametrów w poszczególnych tygodniach leczenia u pacjentów biorących udział w fazie wydłużonej badania <i>PIONEER-HCM</i> (<i>PIONEER-OLE</i>).	188
Tabela 39. Działania niepożądane u pacjentów leczonych mawakamtenem w dwóch badaniach fazy 3. (<i>ChPL Camzyos 2023</i>).....	191
Tabela 40. Badania w toku oceniające mawakamten (<i>Camzyos</i>) w leczeniu kardiomiopatii przerostowej zawężającej.	196
Tabela 41. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	242
Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	244

Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	244
Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	245
Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	245
Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	246
Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	246
Tabela 48. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	247
Tabela 49. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	247
Tabela 50. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	249
Tabela 51. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	250
Tabela 52. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	253
Tabela 53. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: <i>Surdacki 2022</i>).	257
Tabela 54. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	260
Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	266
Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	266
Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	266
Tabela 58. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EXPLORER-HCM</i>	267
Tabela 59. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EXPLORER-CN</i>	273
Tabela 60. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>VALOR-HCM</i>	278
Tabela 61. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PIONEER-HCM</i>	284

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	44
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> , <i>VALOR-HCM</i>	53
Wykres 3. Odpowiedź kliniczna (złożony punkt końcowy) w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>	87
Wykres 4. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena różnicy odsetków; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	90
Wykres 5. Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I – ocena korzyści względnej (RB); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i>	92
Wykres 6. Odsetek pacjentów uzyskujących klasę czynnościową NYHA I – ocena różnicy ryzyka (RD); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i>	92
Wykres 7. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	94
Wykres 8. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>	95
Wykres 9. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	96
Wykres 10. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	97
Wykres 11. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjenta; MAV+SoC vs PBO+SoC; badanie <i>EXPLORER-CN (Tian 2023a)</i>	99
Wykres 12. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVEF; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	102
Wykres 13. Zmiana stężenia NT-proBNP – ocena stosunku średnich geometrycznych (GMR); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	117
Wykres 14. Zmiana stężenia sercowej troponiny – ocena stosunku średnich geometrycznych (GMR); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	118
Wykres 15. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 1); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	122
Wykres 16. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 2); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i>	122
Wykres 17. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej masy lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i>	124

Wykres 18. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej maksymalnej grubości ściany lewej komory serca; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i> .	125
Wykres 19. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej maksymalnego LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i> .	127
Wykres 20. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	127
Wykres 21. Różnica w zmianie szczytowej prędkości fali E; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	129
Wykres 22. Różnica w zmianie prędkości E' mierzonej od strony bocznej (<i>lateral</i>); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	130
Wykres 23. Różnica w zmianie prędkości E' mierzonej od strony przegrody (<i>septal</i>); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	131
Wykres 24. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony bocznej (<i>lateral</i>); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	133
Wykres 25. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony przegrody (<i>septal</i>); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	133
Wykres 26. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena korzyści względnej (RB); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	225
Wykres 27. Poprawa klasy czynnościowej NYHA o ≥ 1 – ocena różnicy ryzyka (RD); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	225
Wykres 28. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po wysiłku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	226
Wykres 29. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego w spoczynku; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	226
Wykres 30. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej gradientu w LVOT mierzonego po próbie Valsalvy; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	227
Wykres 31. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVEF; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>EXPLORER-CN</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	227
Wykres 32. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 1); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i> .	228
Wykres 33. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LVMI (wariant 2); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>EXPLORER-CN</i> .	228
Wykres 34. Różnica w zmianie od wartości wyjściowej LAVI; MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	229

Wykres 35. Różnica w stosunku prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E/E'), pomiar od strony bocznej (<i>lateral</i>); MAV+SoC vs PBO+SoC; metaanaliza badań <i>EXPLORER-HCM</i> oraz <i>VALOR-HCM</i> .	229
Wykres 36. Odsetek chorych z ≥ 1 TEAEs – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	230
Wykres 37. Odsetek chorych z ≥ 1 TEAEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	230
Wykres 38. Odsetek chorych z ≥ 1 ciężkie AEs – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	231
Wykres 39. Odsetek chorych z ≥ 1 ciężkie AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	231
Wykres 40. Odsetek chorych z kołataniem serca – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	232
Wykres 41. Odsetek chorych z kołataniem serca – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	232
Wykres 42. Odsetek chorych z częstoskurczem komorowym – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	232
Wykres 43. Odsetek chorych z częstoskurczem komorowym – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	233
Wykres 44. Odsetek chorych z LVEF <50% – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	233
Wykres 45. Odsetek chorych z LVEF <50% – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> i <i>EXPLORER-HCM</i> .	233
Wykres 46. Odsetek chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	234
Wykres 47. Odsetek chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań <i>EXPLORER-CN</i> , <i>EXPLORER-HCM</i> i <i>VALOR-HCM</i> .	234
Wykres 48. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>EXPLORER-HCM</i> .	235
Wykres 49. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>EXPLORER-CN</i> .	237
Wykres 50. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>VALOR-HCM</i> .	239

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Camzyos 2023** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Camzyos® (mavakamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM). Kraków 2023
- Bilińska 2022** Bilińska Z, Wodniecki J, Chojnowska SL, Włodarska EK. Kardiomiopatie. W: Kardiologia. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Red: Szczeklik A, Tendera M. eMPendium 2022
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Camzyos 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Camzyos z dnia 04/08/2023 - EMEA/H/C/005457 - IB/0001/G.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2023 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cremer 2022** Cremer PC, Geske JB, Owens A, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Naidu SS, Schaff H, Smedira NG, Wang Q, Wolski K, Lampl KL, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15(12):e014986
- Cremer 2022a** Cremer PC, Geske JB, Owens AT, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Naidu SS, Schaff HV, Smedira NG, Wang Q, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Effect of Mavacamten on Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circulation* 2022; 146.
- Cremer 2022b** Cremer PC, Geske JB, Owens AT, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, Wang A, Naidu SS, Schaff HV, Smedira NG, Wang Q, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE, Desai MY. Effect of Mavacamten on Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve and Mitral Regurgitation in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circulation* 2022; 146.
- Desai 2021** Desai MY, Wolski K, Owens A, Naidu SS, Geske JB, Smedira NG, Schaff H, Lampl K, McErlean E, Sewell C, Zhang D, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. 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
- Desai 2022** Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(2):95-108
- Desai 2023** Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer PC, Naidu SS, Smedira NG, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Balasubramanyam A, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic

- Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation* 2023; 147(11):850-863
- Desai 2023a** Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer PC, Lakdawala NK, Tower-Rader A, Fermin D, Naidu SS, Smedira NG, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Mudarris L, Gong Z, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023
- Desai 2023b** Desai M, Spertus J, Owens A, Geske J, Wolski K, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer P, Lakdawala N, Fifer M, Fermin D, Naidu S, Smedira N, Schaff H, Balasubramanyam A, Zhong Y, Lam J, Wyrwich K, Lampl K, Nissen S. Improvement in Multi-Domain Patient-Reported Outcome Scores With Mavacamten Treatment in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Heart Lung Circul* 2023; 32:S290.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 20 July 2017. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2023 r.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Camzyos.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- EMA 2023a** European Medicines Agency. List of medicinal products under additional monitoring.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- ESC 2008** Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):270-6.
- ESC 2023** Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Aug 25;ehad194. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. Epub ahead of print. PMID: 37622657.
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- FDA 2022a** FDA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- FDA 2022b** Drug Trials Snapshots: Camzyos.

- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-camzyos>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- FDA 2023** Highlights of prescribing information CAMZYOS™ (mavacamten) capsules for oral use. Initial U.S. Approval: 2022
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214998s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- FDA 2023a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostępne online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- FDA Camzyos 2022** FDA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2023 r.
- Green 2000** Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-1255.
- Hegde 2021** Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, Choudhury L, Zemanek D, Zwas DR, Jacoby D, Wang A, Ho CY, Li W, Sehnert AJ, Olivotto I, Abraham TP. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25):2518-2532
- Heitner 2018** Heitner S, Jacoby D, Lester S, Owens AT, Wang A, Shah A, Hegde S, Fang L, Sehnert A, Semigran M. Mavacamten improves left ventricular relaxation and compliance in obstructive hypertrophic cardiomyopathy through direct myosin modulation. *Circulation* 2018; 138.
- Heitner 2019** Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, Lambing J, Lee J, Semigran M, Sehnert AJ. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170(11):741-748
- Heitner 2019a** Heitner SB, Lester S, Wang A, Hegde SM, Fang L, Balaratnam G, Sehnert AJ, Jacoby D. Abstract 13962: Precision Pharmacological Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mavacamten: One-Year Results From PIONEER-OLE. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A13962-A13962. doi:10.1161/circ.140.suppl_1.13962
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Ho 2020** Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, Waldman CB, Zhang D, Sehnert AJ, Heitner SB. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020; 13(6):e006853
- Hong 2022** Hong Y, Su WW, Li X. Risk factors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2022 Jan 1;37(1):15-21.
- Ismayl 2023** Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, Geske JB, Gersh BJ, Anavekar NS. Mavacamten Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(1):101429

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- KE Camzyos 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI EUROPEJSKIEJ z dnia 26.6.2023 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "CAMZYOS - mawakamten".
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230626159388/dec_159388_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2023 r.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Marian 2003** Marian AJ. On predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):994-6.
- Masri 2023** Masri A, Lester SJ, Stendahl J, Hegde SM, Sehnert A, Balaratnam G, Fox S, Wang A. Long-term safety and efficacy of mavacamten in patients (PTS) with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM): updated results from the PIONEER-OLE study. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):346.
- Memon 2023** Memon A, Larik MO, Khan Z, Urooj M, Irfan A, Kumari B, Faisal M, Siddiqui R, Tehrim M, Hameed I. Efficacy and safety of mavacamten in treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Future Sci OA* 2023; 9(10):FSO898
- Mi 2023** Mi K, Wu S, Lv C, Meng Y, Yin W, Li H, Li J, Yuan H. Comparing the efficacy and safety of medications in adults with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1190181
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Nassif 2022** Nassif M, Fine JT, Dolan C, Reaney M, Addepalli P, Allen VD, Sehnert AJ, Gosch K, Spertus JA. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2022; 10(8):531-539
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Oko-Sarnowska 2015** Oko-Sarnowska Z, Pyda M, Trojnarzka O, Klisiewicz A, Kukulski T, Dziuk M, Płońska-Gościński E. Kardiomiopatia przerostowa we współczesnej diagnostyce obrazowej. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Polska* 2015; 73 (supl. V): 39-59.
- Olivotto 2020** Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-

- Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10253):759-769
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 23-26 October 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-23-26-october-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- Rabiee Rad 2023** Rabiee Rad M, Ghasempour Dabaghi G, Habibi D. Safety and efficacy of mavacamten for treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Egypt Heart J* 2023; 75(1):4
- Rader 2021** Rader F, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, Abraham TP, Oreziak A, Garcia-Pavia P, Zwas D, Sehnert AJ, Balaratnam G, Ma G, Olivotto I. Long-term safety of mavacamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results of the MAVA-LONG TERM EXTENSION (LTE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(18):532.
- Reaney 2022** Reaney M, Addepalli P, Allen V, Spertus JA, Dolan C, Sehnert AJ, Fine JT. Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. *PharmacoEcon Open* 2022; 6(4):575-586
- Saberi 2021** Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, Sehnert AJ, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Masri A, Owens A, Lakdawala NK, Kramer CM, Sherrid M, Seidler T, Wang A, Sedaghat-Hamedani F, Meder B, Havakuk O, Jacoby D. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021; 143(6):606-608
- Saberi 2023** Saberi S, Kramer CM, Oreziak A, Masri A, Villa RB, Abraham TP, Lakdawala NK, Wang A, Choudhury L, Rader F, Hegde SM, Kwong RY, Balaratnam G, Kurio G, Fox S, Olivotto I, Owens AT. 96-week cardiac magnetic resonance (CMR) results of treatment with mavacamten from the explorer cohort of the MAVA-LONG-TERM EXTENSION (LTE) study in patients (pts) with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):326.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Spertus 2021** Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, Li W, Dolan C, Reaney M, Sehnert AJ, Jacoby D. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10293):2467-2475
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- Surdacki 2022** Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Bednarek J, Chyrchel M, Dubiel J, Bednarz B, Budaj A, Sadpowski K, Wierzbicki K, Kędzióra A, Przybyłowski P, Mlaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2022. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.
- Tian 2023** Tian Z, Wang F, Jin W, Zhang Q, Zhou J, Yang P, Wang G, Hsu P, Sun J, Zhang S, Han Y. 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(6):e071473
- Tian 2023a** Tian Z, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, Li Z, Peng D, Yang P, Ma W, Wang F, Jin W, Cheng X, Sun J, Fu Y, Lyu C, Zhang S. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Dostępne on-line pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- Wang 2019** Wang A, Heitner SB, Jacoby D, Lester S, Fang L, Balaratnam G, Sehnert AJ. Long-term safety and effectiveness of mavacamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) patients (PTS): Update from PIONEER open-label extension (PIONEER-OLE) study. *Eur Heart J* 2019; 40:65.
- Wang 2023** Wang A, Spertus J A, Wojdyla D M, Abraham T P, Nilles E K, Owens A T, Saberi S, Cresci S, Sehnert A, Lakdawala N K. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With or Without Hypertension: Post-Hoc Analysis of the EXPLORER-HCM Trial. *JACC Heart Fail* 2023
- Wang 2023a** Wang A, Lakdawala NK, Abraham TP, Nilles EK, Wojdyla DM, Owens AT, Bach RG, Saberi S, Sehnert A, Cresci S. The effect of mavacamten treatment for symptomatic, obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients of older age and longer duration of diagnosis: analysis of the EXPLORER-HCM trial. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(8):327.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wheeler 2023** Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, Masri A, Sehnert AJ, Edelberg JM, Chen YM, Florea V, Malhotra R, Wang A, Oreziak A, Myers J. Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption: A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(3):240-247
- Wheeler 2023a** Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, Saberi S, Hegde SM, Lakdawala NK, Myers J, Sehnert AJ, Edelberg JM, Li W, Olivotto I. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(2):260-270
- Xie 2022** Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ* 2022; 25(1):51-58

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)