

**Komisja Europejska zarejestrowała lek spółki Bristol Myers Squibb o nazwie mavacamten w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory (oHCM)**

*MAVACAMTEN jest pierwszym i jedynym inhibitorem miozyny sercowej zarejestrowanym w Unii Europejskiej*

*Rejestracja na podstawie pozytywnych wyników dwóch badań 3 fazy EXPLORER-HCM i VALOR-HCM, w których wykazano istotne korzyści u pacjentów leczonych MAVACAMTENEM w porównaniu z placebo*

(PRINCETON, N.J., 26 czerwca 2023 r.) – spółka [Bristol Myers Squibb](https://www.bms.com) (NYSE: BMY) poinformowała, że Komisja Europejska (KE) zarejestrowała mavacamten (kapsułki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) do leczenia objawowej (klasy II-III według New York Heart Association; NYHA) kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory (oHCM) u dorosłych. Mavacamten jest pierwszym i jedynym allosterycznym i odwracalnym inhibitorem wykazującym selektywność wobec miozyny sercowej zarejestrowanym we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE)\*. Mavacamten jest pierwszym inhibitorem miozyny sercowej działającym na pierwotną patofizjologię HCM. Podstawą rejestracji mavacamtenu przez KE są pozytywne dane o skuteczności i bezpieczeństwie leku, uzyskane w dwóch badaniach 3 fazy: EXPLORER-HCM i VALOR-HCM.

*„Dzisiejsza zgoda to ważne wydarzenie dla pacjentów w Europie, którzy zyskują w mavacamtenie nową opcję terapeutyczną: pierwszy w swojej klasie inhibitor miozyny sercowej leczący pierwotną patofizjologię objawowej HCM z zawężeniem drogi odpływu” – powiedział dr Samit Hirawat, dyrektor ds. medycznych w Bristol Myers Squibb. „Jesteśmy dumni, że możemy zaoferować ten innowacyjny lek szerszej grupie pacjentów z różnych krajów świata, potwierdzając zarazem nasze zaangażowanie w misję poprawy jakości życia pacjentów w skali globalnej dzięki nauce” – dodał dr Samit Hirawat.*

Objawowa kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem jest często dziedziczną, przewlekłą, ograniczającą sprawność i postępującą chorobą, której objawy obejmują duszności, zawroty głowy i zmęczenie, jak również poważne i pogarszające życie powikłania, w tym niewydolność serca, arytmie, udar, a w rzadkich przypadkach (ok. 1%) nagłą śmierć sercową.

*„Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu wywiera negatywny wpływ na wielu pacjentów z powodu objawów mogących spowodować znaczne pogorszenie jakości życia. Korzystne*

wyniki obu badań klinicznych 3 fazy oznaczają, że potwierdzono skuteczność mavacamtenu w zakresie wszystkich pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych, wykazując poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej i obciążenia objawami” – powiedział dr Iacopo Olivotto, Profesor Kardiologii na Uniwersytecie Florenckim i Ordynator Oddziału Kardiologii Szpitala Dziecięcego Meyera we Florencji. „Jako główny badacz w badaniu EXPLORER-HCM pragnę wyrazić wdzięczność pacjentom, którzy przyczynili się do tej rejestracji i cieszę się, że mavacamten będzie dostępny dla pacjentów w UE, którzy od dawna czekają na nową opcję terapeutyczną w leczeniu tej przewlekłej choroby” - dodał dr Iacopo Olivotto.

Bristol Myers Squibb pragnie podziękować pacjentom i badaczom, którzy uczestniczyli w obydwu badaniach.

*\*Scentralizowana procedura zezwolenia na dopuszczenie do obrotu nie obejmuje rejestracji w Wielkiej Brytanii (Anglia, Szkocja, Walia).*

Pełna Charakterystyka produktu leczniczego mavacamten dostępna jest na stronie EMA pod adresem [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/camzyos-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_pl.pdf)

### **O badaniu EXPLORER-HCM**

Badanie 3 fazy EXPLORER-HCM (NCT03470545) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z grupą kontrolną przyjmującą placebo badaniem, do którego włączono 251 dorosłych pacjentów z objawową (klasy II lub III według NYHA) kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Wszyscy uczestnicy badania mieli mierzalną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\geq 55\%$  i co najmniej jeden szczytowy gradient w LVOT  $\geq 50$  mmHg (w spoczynku lub po próbie prowokacyjnej w momencie rozpoznania); ponadto w badaniach przesiewowych wymagany był wyjściowy gradient w LVOT po próbie Valsalvy  $\geq 30$  mmHg. Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów stosowało dodatkową terapię lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego. Wyjściowo około 73% zrandomizowanych pacjentów zaliczono do klasy II według NYHA, a 27% do klasy III według NYHA. Średnia LVEF wynosiła 74%, a średni gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) po próbie Valsalvy 73 mmHg. Średni wyjściowy wynik Clinical Summary Score (CSS) w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (KCCQ-23) wynosił 71.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił złożony funkcjonalny punkt końcowy oceniany po 30 tygodniach, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi żyłnej ( $pVO_2$ ) o  $\geq 1,5$  ml/kg/min w połączeniu z poprawą w skali NYHA o co najmniej 1 lub poprawę  $pVO_2$  o  $\geq 3,0$  ml/kg/min w połączeniu z brakiem pogorszenia klasy według NYHA. Najważniejsze

drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wpływ na powysiłkowy gradient w LVOT, pVO<sub>2</sub>, klasę wg NYHA i wynik w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)\* oraz kwestionariuszu Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)<sup>†</sup> w Tygodniu 30.

Badanie spełniło wszystkie pierwszo i drugorzędowe punkty końcowe na poziomie istotności statystycznej:

- W Tygodniu 30, 37% (n=45/123) pacjentów przyjmujących mavacamten spełniło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi żyłnej (pVO<sub>2</sub>) o  $\geq 1,5$  ml/kg/min w połączeniu z poprawą w skali NYHA o co najmniej 1 lub poprawę pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min w połączeniu z brakiem pogorszenia klasy według NYHA, wobec 17% (n=22/128) pacjentów przyjmujących placebo. Różnica wyniosła 19,4% (95% CI: 8,67, 30,13; p=0,0005).
- Ponadto w Tygodniu 30 u pacjentów przyjmujących mavacamten odnotowano większą poprawę w porównaniu z grupą placebo w zakresie wszystkich pobocznych punktów końcowych, w tym:
  - Zmianie w stosunku do wartości wyjściowej szczytowego gradientu powysiłkowego w LVOT [-47 mmHg vs -10 mmHg; różnica -35 (95% CI: -43, -28; p<0,0001)]
  - Zmianie w stosunku do wartości wyjściowej pVO<sub>2</sub> [1,4 ml/kg/min vs -0,05 ml/kg/min; różnica 1,4 (95% CI: 0,6, 2; p<0,0006)]
  - Liczbie (%) pacjentów z poprawą klasy według NYHA o  $\geq 1$  [80 (65%) vs 40 (31%); różnica 34% (95% CI: 22%, 45%; p<0,0001)]
  - Zmianie w porównaniu z wynikiem wyjściowym w KCCQ-23 CSS [14 vs 4; różnica wynosząca 9 (95% CI: 5, 13); p<0,0001]
  - Zmianie w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w domenie SoB kwestionariusza HCMSQ [-2,8 vs -0,9; różnica wynosząca -1,8 (95% CI: -2,4, -1,2); p<0,0001]

\* Wynik KCCQ-23 CSS wylicza się z wyniku Total Symptoms Score (TSS) (całościowa ocena objawów) i Physical Limitations (PL) (ograniczenia fizyczne) kwestionariusza KCCQ-23. Wyniki CSS mieszczą się w przedziale od 0 do 100; wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia.

<sup>†</sup> Domena SoB kwestionariusza HCMSQ mierzy częstość występowania i nasilenie duszności. Wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 18; niższe wyniki oznaczają mniej duszności.

### **O badaniu VALOR-HCM**

Badanie VALOR-HCM (NCT04349072) było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniem 3 fazy z udziałem pacjentów z objawową HCM z zawężeniem drogi odpływu (klasy II-IV według NYHA) spełniających zawarte w wytycznych kryteria kwalifikacji do zabiegu redukcji przegrody międzykomorowej (SRT; gradient w LVOT  $\geq 50$  mmHg i klasa III-IV według NYHA lub klasa II z objawami wysiłkowymi w postaci omdlenia lub stanu bliskiego omdlenia) i skierowanych na zabieg inwazyjny lub będących przedmiotem trwającej oceny jako kandydaci do takiego zabiegu (w ciągu ostatnich 12 miesięcy). Do badania włączono 112 pacjentów (średni wiek 60 lat; 51% mężczyzn; 93% klasa według NYHA  $\geq$ III) zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej mavacamten i grupy placebo. Wyjściowo 95% pacjentów stosowało dodatkową terapię lekiem beta-adrenolitycznym, blokerem kanału wapniowego, dyzopiramidem lub skojarzeniem tych leków. Główny punkt końcowy był złożony i obejmował odsetek pacjentów decydujących się na zabieg SRT do Tygodnia 16 włącznie oraz pacjentów nadal spełniających kryteria dla SRT przewidziane w wytycznych (gradient w LVOT  $\geq 50$  mmHg i klasa III-IV według NYHA lub klasa II ze sprowokowanym przez wysiłek omdleniem lub stanem bliskim omdlenia) w Tygodniu 16. Najważniejsze poboczne punkty końcowe obejmowały zmianę od wartości wyjściowej powysiłkowego gradientu w LVOT, klasy wg. NYHA, wyniku w Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) oraz wyników oznaczeń biomarkerów w Tygodniu 16.

Badanie spełniło wszystkie pierwszo i drugorzędowe punkty końcowe na poziomie istotności statystycznej:

- Wyniki pokazały, że mavacamten istotnie zmniejszał wartość złożonego głównego punktu końcowego w postaci decyzji pacjenta o poddaniu się zabiegowi SRT do Tygodnia 16 włącznie oraz odsetka pacjentów nadal kwalifikujących się do zabiegu SRT (gradient w LVOT  $\geq 50$  mmHg i klasa III-IV według NYHA lub klasa II z omdleniem lub stanem bliskim omdlenia sprowokowanym przez wysiłek) w Tygodniu 16: 82% pacjentów nie kwalifikowało się do zabiegu SRT lub postanowiło nie poddawać się mu po 16 tygodniach leczenia. Zaledwie 10 (17,9%) pacjentów przyjmujących mavacamten wobec 43 (76,8%) pacjentów w grupie placebo zdecydowało się na zabieg SRT do Tygodnia 16 włącznie lub spełniało kryteria kwalifikacji do tego zabiegu w Tygodniu 16; różnica efektów leczenia (95% CI), 58,9% (44,0%, 73,9%);  $p < 0,0001$ .
- Dane wykazały też, że mavacamten spełnił poboczne punkty końcowe (zmiana od wyniku wyjściowego do tygodnia 16) w porównaniu z grupą placebo, w postaci:

- Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej szczytowego gradientu powysiłkowego w LVOT [-39,1 mmHg vs -1,8 mmHg; różnica -37,2 mmHg (95% CI: -48,1, -26,2), p<0,0001]
- Odsetka pacjentów z poprawą klasy według NYHA o co najmniej 1 klasę [62,5% vs 21,4%; różnica 41,1% (95% CI: 24,5%, 57,7%), p<0,0001]
- Zmiany w porównaniu z wynikiem wyjściowym w KCCQ-23 CSS [10,4 vs 1,8; różnica wynosząca 9,5 (95% CI: 4,9, 14); p<0,0001]
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej oznaczenia N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) [0,35 vs 1,13; różnica wynosząca 0,33 (95% CI: 0,27, 0,42), p<0,0001]
- Zmiana w stosunku do wyniku wyjściowego w stężeniu troponiny sercowej I [0,5 vs 1,03; różnica wynosząca 0,53 (95% CI: 0,41, 0,70), p<0,0001]

### **Zbiornicze dane o bezpieczeństwie z badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u 179 pacjentów, którzy przyjęli mavacamten w dwóch badaniach 3 fazy były: zawroty głowy (17%), duszności (12%), zaburzenie funkcji skurczowej serca (5%) i omdlenie (5%). W badaniach tych u 5% (9/179) pacjentów w grupie stosującej mavacamten wystąpiły odwracalne zmniejszenia LVEF < 50% (mediana 45%; przedział: 35-49%) podczas leczenia. U 56% (5/9) z nich zmniejszenia stwierdzono pod nieobecność objawów klinicznych. U wszystkich pacjentów leczonych mavacamtenem doszło do powrotu LVEF do normy bez przerywania terapii; wszyscy ukończyli badanie kontynuując leczenie. Duszności zgłoszono u 12,3% pacjentów leczonych mavacamtenem wobec 8,7% leczonych placebo. W badaniu EXPLORER-HCM większość (67%) przypadków duszności zgłoszono po zaprzestaniu stosowania mavacamtenu, przy czym mediana czasu do wystąpienia duszności wynosiła 2 tygodnie (przedział: 0,1-4,9) od ostatniej dawki.

### **O mavacamtenie**

Mavacamten jest pierwszym i jedynym inhibitorem miozyny sercowej zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych we wskazaniu do leczenia dorosłych z objawową postacią kardiomiopatii przerostowej (HCM) klasy II-III według New York Heart Association (NYHA) z zawężeniem w drodze odpływu lewej komory w celu zwiększenia wydolności czynnościowej i złagodzenia objawów. Lek ten został też zarejestrowany w Australii, Kanadzie, Brazylii, Szwajcarii, Makao, Korei Południowej i Singapurze. Mavacamten jest allosterycznym i odwracalnym inhibitorem wykazującym selektywność wobec miozyny sercowej. Mavacamten moduluje liczbę główek miozyny pozostających w stanie aktywnym (generowania mocy) i zmniejsza w ten sposób prawdopodobieństwo tworzenia mostków poprzecznych w fazie

skurczowej i rozkurczowej. Powstawanie zbyt dużej liczby mostków miozyna-aktyna i dysregulacja stanu silnego rozluźnienia stanowią główne elementy mechanizmu HCM. Mavacamten powoduje przesunięcie populacji główek miozyny w kierunku energooszczędnego stanu silnego rozluźnienia. U chorych na HCM hamowanie miozyny przez mavacamten zmniejsza dynamiczne zawężenie LVOT i poprawia wartości ciśnień napełniania mięśnia sercowego.

### **O kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory**

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) z zawężeniem w drodze odpływu lewej komory jest przewlekłą, postępującą chorobą, w której nadmierne skurcze mięśnia sercowego i zmniejszona zdolność lewej komory do wypełniania się krwią utrudniają krążenie krwi w pozostałych częściach ciała, co prowadzi do ograniczających sprawność objawów i zaburzeń pracy serca. HCM bywa dziedziczna i może wystąpić w każdym wieku. Choroba najczęściej rozpoznawana jest u pacjentów czterdziesto- i pięćdziesięciokilkuletnich, przy czym predyspozycje genetyczne występują nawet u 50% z nich.

W HCM z zawężeniem w drodze odpływu, która jest najczęstszą postacią HCM, droga odpływu lewej komory (LVOT), przez którą krew wypływa z serca, ulega zawężeniu w wyniku powiększenia się mięśnia sercowego. W związku z tym ta postać HCM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem migotania przedsionków, udaru, niewydolności serca, a w rzadkich przypadkach także nagłej śmierci sercowej. Najczęstszą przyczyną HCM z zawężeniem w drodze odpływu są mutacje białek sarkomeru mięśnia sercowego. Szacuje się, że na HCM z zawężeniem w LVOT cierpi od 400 do 600 tys. osób na całym świecie, przy czym u wielu pacjentów choroba pozostaje nierozpoznana i/lub przebiega bezobjawowo.

### **O Bristol Myers Squibb**

Bristol-Myers Squibb jest globalną firmą farmaceutyczną zajmującą się odkrywaniem, opracowywaniem i dostarczaniem innowacyjnych leków pomagających w skutecznym leczeniu pacjentów z poważnymi chorobami. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat Bristol Myers Squibb zapraszamy na naszą stronę [BMS.com](https://www.bms.com) i do śledzenia naszych profili na portalach [LinkedIn](#), [Twitter](#), [YouTube](#), [Facebook](#) oraz [Instagram](#).

### **Ostrzeżenie dotyczące stwierdzeń wybiegających w przyszłość**

Niniejsza informacja prasowa zawiera tzw. stwierdzenia wybiegające w przyszłość w rozumieniu amerykańskiej ustawy z 1995 roku o reformie postępowania sądowego w sprawach związanych z prywatnymi papierami wartościowymi (*Private Securities Litigation Reform Act of 1995*), odnoszące się

między innymi do prac badawczych i rozwojowych nad produktami farmaceutycznymi oraz do ich komercjalizacji. Wszelkie stwierdzenia, które nie dotyczą faktów historycznych, są lub mogą być uznane za stwierdzenia wybiegające w przyszłość. Owe stwierdzenia wybiegające w przyszłość oparte są na bieżących oczekiwaniach dotyczących naszych przyszłych wyników finansowych, celów i planów, i siłą rzeczy związane jest z nimi pewne ryzyko i niepewność, w tym też czynniki, które mogłyby opóźnić lub zmienić którekolwiek z nich w perspektywie kolejnych lat, które są trudne do przewidzenia i pozostają poza naszą kontrolą oraz które mogłyby być odpowiedzialne za to, że faktyczne wyniki w przyszłości będą się istotnie różnić od teraźniejszych oczekiwań. Zagrożenia, założenia i niepewności oraz inne czynniki dotyczą między innymi tego, czy wyniki negocjacji dotyczących cen i refundacji w poszczególnych krajach europejskich opóźnią lub ograniczą potencjał komercyjny leczenia mavacamtenem we wskazaniu opisanym w niniejszej informacji prasowej, jak również tego, że każde zezwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać przyznane z istotnymi ograniczeniami dotyczącymi stosowania leku oraz tego, że dalsza zgoda na stosowanie kandydata na lek we wskazaniu opisanym w niniejszej informacji prasowej może zależeć od weryfikacji i opisu korzyści klinicznych w badaniach potwierdzających oraz od tego, czy w przypadku rejestracji we wskazaniu opisanym w powyższej informacji prasowej przedmiotowa terapia odniesie sukces rynkowy. Zawarte w niniejszej informacji prasowej stwierdzenia wybiegające w przyszłość powinny być oceniane w kontekście wielu zagrożeń i niepewności mających wpływ na działalność firmy Bristol Myers Squibb oraz sytuację na rynku, szczególnie tych, które wskazano w omówieniu czynników ostrożnościowych i czynników ryzyka w sprawozdaniu rocznym firmy Bristol Myers Squibb złożonym na Formularzu 10-K za rok zakończony 31 grudnia 2022 roku, w naszych sprawozdaniach kwartalnych składanych na Formularzu 10 Q, w sprawozdaniach bieżących składanych na Formularzu 8 K oraz innych dokumentach składanych w amerykańskiej Komisji Papierów Wartościowych i Giełd (ang. *Securities and Exchange Commission*). Stwierdzenia wybiegające w przyszłość zawarte w niniejszym dokumencie mają zastosowanie wyłącznie w dniu publikacji niniejszego dokumentu i o ile obowiązujące prawo nie stanowi inaczej, Bristol-Myers Squibb nie przyjmuje na siebie żadnego zobowiązania do publicznego aktualizowania jakichkolwiek stwierdzeń wybiegających w przyszłość w wyniku uzyskania nowych informacji, wystąpienia określonych zdarzeń w przyszłości, zmiany okoliczności ani z innych przyczyn.

###

**Bristol Myers Squibb**

**Kontakt dla mediów:**

[media@bms.com](mailto:media@bms.com)