

Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	CAMZYOS® 2.5, 5, 10 or 15 mg hard capsules.
Active substance	Mavacamten
Indication and conditions of use	<p>Indication: Medical Need Program (MNP) with CAMZYOS® for the treatment of symptomatic (New York Heart Association, NYHA, class II-III) obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients.</p> <p>Conditions of use:</p> <p>CAMZYOS® medication is available in hard capsules of either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg) for oral use.</p> <p>Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of patients with cardiomyopathy.</p> <p>Before treatment initiation, patients' left ventricular ejection fraction (LVEF) should be assessed by echocardiography (SmPC see section 4.4). If LVEF is < 55%, treatment should not be initiated.</p> <p>Before initiation of treatment, women of childbearing potential must have a negative pregnancy test (SmPC see section 4.4 and 4.6).</p> <p>Patients should be genotyped for Cytochrome P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) in order to determine appropriate mavacamten dose. Patients with CYP2C19 poor metabolizer phenotype may have increased mavacamten exposures (up to 3 times) that can lead to increased risk of systolic dysfunction compared to normal metabolizers (SmPC see section 4.4 and 5.2). If treatment initiation occurs prior to determination of CYP2C19 phenotype, patients should follow dosing instructions for poor metabolisers (see figure 1 and table 1 of the SmPC) until CYP2C19 phenotype is determined.</p> <p>In patients with CYP2C19 poor metaboliser phenotype the recommended starting dose is 2.5 mg orally once daily. The maximum dose is 5 mg once daily. The patient should be assessed for early clinical response by left ventricular outflow tract (LVOT) gradient with Valsalva manoeuvre 4 and 8 weeks after treatment initiation (see figure 1 of the SmPC).</p> <p>In patients with CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype the recommended starting dose is 5 mg orally once daily. The maximum dose is 15 mg once daily. The patient should be assessed for early clinical response by LVOT gradient with Valsalva manoeuvre 4 and 8 weeks after treatment initiation (see figure2 of the SmPC).</p> <p>Once an individualised maintenance dose is achieved, patients should be assessed every 12 weeks (see figure 3 of the SmPC). If at any visit the patient's LVEF is < 50%, the treatment should be interrupted for 4 weeks and until LVEF returns to ≥ 50% (see figure 4 of the SmPC).</p>

	<p>For concomitant treatment with inhibitors and inducers of CYP2C19 or CYP3A4, for dose modifications follow the steps shown in Table 1 of the SmPC and see also section 4.5 of the SmPC.</p> <p>In patients experiencing an intercurrent illness such as serious infection or arrhythmia (including atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia) which may impair systolic function, LVEF assessment is recommended, and dose increases are not recommended until intercurrent illness is resolved (see section 4.4 of the SmPC).</p> <p>Consideration should be given to discontinue treatment in patients who have shown no response (e.g., no improvement in symptoms, quality of life, exercise capacity, LVOT gradient) after 4-6 months on the maximum tolerated dose.</p>
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>To be eligible for the MNP, patients must meet the following criteria:</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is an adult of at least 18 years old with obstructive HCM. More specially, patients having a reported left ventricular outflow tract (LVOT) peak gradient of at least 50 mm Hg at rest or after provocation (after Valsalva maneuver or post exercise) and a valsalva LVOT gradient of at least 30 mm Hg at start of treatment. • The patient is symptomatic having symptoms corresponding to NYHA (New York Heart Association) class II or NYHA class III. • The patient has a left ventricular ejection fraction of at least 55% (measured by echocardiography). • The patient is not eligible for a clinical trial running with mavacamten (CAMZYOS®) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium and reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. • The patient received a prior treatment with betablockers or calcium channel antagonists. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient has a contraindication to the treatment with mavacamten (CAMZYOS®) for eligible patients with symptomatic oHCM i.e. hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (See the Summary of Product Characteristics [SmPC] for details). • During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. • Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors in patients with CYP2C19 poor metaboliser phenotype or undetermined CYP2C19 phenotype. • Concomitant treatment with the combination of a strong CYP2C19 inhibitor and a strong CYP3A4 inhibitor. • The patient has a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% (measured by echocardiography).
<p>Duration of the program</p>	<p>This program will start as soon as it receives authorization from FAMHP. Mavacamten (CAMZYOS®) will be provided free of charge by BMS on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the MNP until (i) the product will be reimbursed</p>

	<p>in Belgium in the envisaged indication or until (ii), in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment.</p> <p>At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product. However, as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium for the indication of the program, the applicant shall continue to provide for free the medicinal product to those patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless decided otherwise by the competent authority for scientific reasons.</p> <p>Upon commercial availability of mavacamten (CAMZYOS®) in Belgium, the patients enclosed in the MNP and still on treatment will switch to commercial product CAMZYOS® to continue their treatment.</p> <p>The applicant commits itself to let the FAMHP know if the reimbursement has been rejected. In case of rejection of the reimbursement, this program will be terminated.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. In case of patient eligibility, the treating physician informs the patient or its legal representative regarding the lack of therapeutic alternative to treat the pathology, the modalities to make the medicine available and the benefit and the risk of this new treatment. The patient must understand and accept his/her informed and voluntary participation in the MNP and provide a signed ICF.</p> <p>The written motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of mavacamten (CAMZYOS®), will be completed and submitted to BMS through the Physician Declaration Form (provided in annex to the Protocol as separate document). Upon submission of the electronic forms, the responsible physician of BMS will be automatically notified by the system and will evaluate the eligibility of the patient. The treating physician will receive an automatic notification of the decision (approval or rejection) within 5 working days and in case of approval will be asked to complete a Letter of Agreement. The treating physician will be able to access the Medical Need Protocol and all procedural documents.</p> <p>Once the Letter of Agreement has been submitted by the treating physician via the web-based platform, the mavacamten (CAMZYOS®) boxes will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days. In case of temporary unavailability of the e-platform, paper forms will be used for all of the above.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p><u>Responsible of the program:</u> Tom Van Lee Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone : 0032 2 352 75 61 tom.vanlee@bms.com</p> <p><u>Responsible physician:</u> Dr. Paul Lacante Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4,</p>

	<p>1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone : 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Remaining boxes shall be stored at the hospital pharmacy and may be used for a new patient, provided the approval of the responsible physician of the program for inclusion of this new patient was obtained.</p> <p>After stop of the Medical Need Program, any unused medication needs to be returned to Bristol Myers Squibb or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the completion of the Program.</p> <p>On-site destruction is allowed provided the following minimal standards are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • On-site disposal practices must not expose humans to risks from the drug. • On-site disposal practices and procedures are in agreement with applicable laws and regulations, including any special requirements for controlled or hazardous substances. • Written procedures for on-site disposal are available and followed. The procedures must be filed with the site's SOPs and a copy provided to BMS upon request. • Records are maintained that allow for traceability of each container, including the date disposed of, quantity disposed, and identification of the person disposing the containers. The method of disposal, ie, incinerator, licensed sanitary landfill, or licensed waste disposal vendor must be documented. <p>It is the physician's responsibility to arrange for disposal of all empty containers, provided that procedures for proper disposal have been established according to applicable federal, state, local, and institutional guidelines and procedures, and provided that appropriate records of disposal are kept.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Summary of the safety profile:

In the EXPLORER HCM study, mavacamten (CAMZYOS®) was generally well tolerated, whether used with beta-blockers or calcium channel blockers, and/or in those with prior, unsuccessful SRT or as monotherapy in a small number of patients.

There was a very high completion rate (96%) in EXPLORER-HCM through 30 weeks of treatment. In contrast to the sharp decline in LVOT gradients, changes in baseline systolic function associated with mavacamten (CAMZYOS®) were small. Mean reduction in LVEF was -3.9%, versus -0.01% with placebo (difference -4.0%, 95% CI -5.5 to -2.5). 7/123 patients from the mavacamten (CAMZYOS®) group and 2/128 patients from the placebo group experienced reversible reductions in LVEF <50% (median 48%, range 35- 49%). In 3 of the 7 mavacamten (CAMZYOS®) patients and 1 of the 2 placebo patients, these reductions were observed without any other clinical manifestations (eg, symptoms). No patients withdraw from the study due to reduced LVEF or symptoms of heart failure.

TEAEs occurred in 108 (88%) patients on mavacamten (CAMZYOS®) versus 101 (79%) patients on placebo and were generally mild SAEs occurred in 10 (8%) patients on mavacamten (CAMZYOS®) versus 11 (9%) on placebo. The number of SAEs was 20 on placebo versus 11 on mavacamten (CAMZYOS®). Serious cardiac adverse events occurred in 4 patients on mavacamten (CAMZYOS®) (2 atrial fibrillation, 2 stress cardiomyopathy) and 4 on placebo (3 with atrial fibrillation, 1 with atrial fibrillation and congestive heart failure).

List of the most frequently reported adverse drug reactions:

Adverse reactions reported in patients treated with mavacamten in two phase 3 studies are tabulated below. A total of 179 patients received a daily dose of either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg of mavacamten. The median treatment duration for patients receiving mavacamten was 30.1 weeks (range: 1.6 to 40.3 weeks).

The adverse reactions included in table 3 are listed according to system organ class in MedDRA. Within each system organ class, the adverse reactions are presented in order of decreasing frequency and seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse reaction is defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000).

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Nervous system disorders	Dizziness	Very common
	Syncope	Common
Cardiac disorders	Systolic dysfunction ^a	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Very common

^a Defined as LVEF < 50% with or without symptoms.

Safety Information Reporting Contact:

The treating physician shall report to BMS All Adverse Events and other reportable events in English by e-mail to safety_belgium@bms.com promptly, within one (1) business day or three (3) calendar days, whichever is less, after becoming aware of the event using the Adverse Event Form QMS-FRM-40401-4 (provided in annex to the Protocol as separate document). The treating physician will comply with BMS’s reasonable follow-up requests.

Contact in case of questions related to safety and Adverse Event reporting:

	Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine-L'Alleud E-mail: safety_belgium@bms.com Fax: 02 352 76 11

Informations résumées_Français

Nom du médicament	CAMZYOS® 2,5, 5, 10 ou 15 mg gélules
Nom de la substance active	Mavacamten
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indication : Programme médical d'urgence avec CAMZYOS® pour le traitement chez les patients adultes de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II à III de la classification NYHA, New York Heart Association).</p> <p>Conditions d'utilisation :</p> <p>Le médicament CAMZYOS® est disponible en gélules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg pour usage oral.</p> <p>Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de cardiomyopathie.</p> <p>Avant l'instauration du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) du patient doit faire l'objet d'une évaluation par échocardiographie (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit [RCP]). Si la FEVG est < 55 %, le traitement ne doit pas être instauré.</p> <p>Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent passer un test de grossesse négatif (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP).</p> <p>Le phénotype du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) des patients doit être déterminé par le génotypage afin d'identifier la dose de mavacamten appropriée. Les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 peuvent être confrontés à une exposition accrue au mavacamten (jusqu'à 3 fois plus), ce qui peut augmenter le risque de dysfonctionnement systolique comparé aux métaboliseurs normaux (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). En cas d'instauration du traitement avant la détermination du phénotype du CYP2C19, les patients doivent suivre les instructions posologiques des métaboliseurs lents (voir figure 1 et tableau 1 du RCP), jusqu'à la détermination du phénotype du CYP2C19.</p> <p>Chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 5 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 1 du RCP).</p> <p>Chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19, la posologie initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 15 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 1 du RCP).</p> <p>Une fois la dose de maintenance individualisée atteinte, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation toutes les 12 semaines (voir figure 3 du RCP). Si lors d'une visite, le patient présente une FEVG < 50 %, le traitement devra être</p>

	<p>interrompu pendant 4 semaines, jusqu'à ce que la FEVG revienne à $\geq 50\%$ (voir figure 4 du RCP).</p> <p>En cas de traitement avec des médicaments concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4, pour les modifications de dose, suivre les étapes indiquées dans le tableau 1 du RCP, ainsi que la rubrique 4.5 du RCP.</p> <p>Chez les patients présentant une maladie intercurrente, telle qu'une infection grave ou une arythmie (y compris une fibrillation atriale ou une autre tachyarythmie non contrôlée) susceptible d'altérer la fonction systolique, il est recommandé d'effectuer une évaluation de ; par ailleurs, les augmentations de dose ne sont pas recommandées tant que l'affection intercurrente n'est pas résolue (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p>Il faut envisager d'arrêter le traitement chez les patients qui n'ont montré aucune réponse (par ex. aucune amélioration des symptômes, de la qualité de vie, de la capacité à faire de l'exercice physique ou du gradient CCVG) après 4 à 6 mois à la dose maximale tolérée.</p>
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Pour être éligibles pour le programme médical d'urgence, les patients doivent remplir les critères suivants :</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient est un adulte d'au moins 18 ans atteint de CMHo. Plus spécifiquement, les patients présentant un gradient CCVG (chambre de chasse du ventricule gauche) maximal d'au moins 50 mmHg au repos ou avec provocation (après une manœuvre de Valsalva ou après un exercice physique) et un gradient LVOT avec Valsalva d'au moins 30 mmHg au début du traitement. • Le patient est symptomatique et présente des symptômes correspondant à la classe II ou III de la NYHA (New York Heart Association). • La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) du patient (mesurée par échocardiographie) est d'au moins 55 %. • Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique utilisant le mavacamten (CAMZYOS®) et/ou pour un essai clinique portant sur l'indication envisagée par ce programme. • Le patient n'est pas éligible pour un traitement médicamenteux ou ne peut être traité de manière satisfaisante par les traitements alternatifs disponibles dans le commerce en Belgique et remboursés pour la pathologie concernée, en accord avec les directives cliniques, pour cause de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité d'emploi. • Le patient a reçu un traitement précédent avec des bêta-bloquants ou des inhibiteurs des canaux calciques. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient présente une contre-indication au traitement par mavacamten (CAMZYOS®) pour les patients éligibles avec CMHo

	<p>symptomatique, c.-à-d. une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir le RCP pour plus de détails).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pendant la grossesse et chez les femmes enceintes et en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. • Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 ou un phénotype non déterminé du CYP2C19. • Traitement concomitant avec une association d'un inhibiteur puissant du CYP2C19 et un inhibiteur puissant du CYP3A4. • Le patient a une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 55 % (mesurée par échocardiographie).
Durée du programme	<p>Ce programme commencera dès qu'il aura été approuvé par l'AFMPS. Le mavacamten (CAMZYOS®) sera fourni gratuitement par BMS sur base individuelle aux patients selon les critères d'éligibilités listés dans ce programme, dès la mise en place du programme médical d'urgence jusqu'à ce que (i) le produit soit disponible commercialement en Belgique pour l'indication envisagée, ou (ii) le patient ne bénéficie plus du traitement selon l'appréciation du médecin traitant.</p> <p>À la fin du programme, les patients participant au programme doivent passer au médicament disponible commercialement. Toutefois, tant que le médicament n'est pas disponible commercialement en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir gratuitement le médicament aux patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités de l'accord du programme fermé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.</p> <p>Lorsque le mavacamten (CAMZYOS®) sera disponible commercialement en Belgique, les patients inclus dans le programme médical d'urgence et toujours sous traitement passeront au produit commercial CAMZYOS® pour poursuivre leur traitement.</p> <p>Le demandeur s'engage à faire savoir à l'AFMPS si le remboursement a été refusé. En cas de refus du remboursement, ce programme sera clôturé.</p>
Conditions de distribution	<p>Le médecin traitant vérifie les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifie les critères d'inclusion/exclusion du programme. En cas d'éligibilité du patient, le médecin traitant informe le patient ou son représentant légal de l'absence d'alternative thérapeutique pour traiter la pathologie, des modalités de mise à disposition du médicament et des bénéfices et risques de ce nouveau traitement. Le patient doit comprendre et accepter sa participation informée et volontaire au programme médical d'urgence et fournir un formulaire de consentement éclairé signé.</p> <p>La demande écrite motivée (respect de la définition des besoins médicaux non satisfaits) par le médecin traitant pour l'approvisionnement en mavacamten (CAMZYOS®) pour un patient donné, sera complétée et soumise à BMS par le biais du formulaire de déclaration du médecin (fourni en annexe du protocole en tant que document séparé). Lors de la soumission des formulaires électroniques,</p>

	<p>le médecin responsable de BMS recevra une notification automatique par le système et évaluera l'éligibilité du patient. Le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision (approbation ou refus) dans les 5 jours ouvrables et, en cas d'approbation, sera invité à remplir une lettre d'accord. Le médecin traitant pourra accéder au protocole du programme médical d'urgence et à tous les documents de procédure.</p> <p>Une fois la lettre d'accord soumise par le médecin traitant via la plateforme en ligne, les boîtes de mavacamten (CAMZYOS®) seront livrées à la pharmacie hospitalière dans les 3 jours ouvrables. En cas d'indisponibilité temporaire de la plateforme électronique, des formulaires papier seront utilisés pour l'ensemble des étapes précédentes.</p>
Responsable	<p>Responsable du programme : Tom Van Lee Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Téléphone : 0032 2 352 75 61 E-mail : tom.vanlee@bms.com</p> <p>Médecin responsable : Dr. Paul Lacante Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Téléphone : 0032 2 352 75 92 E-mail : Paul.Lacante@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les boites restantes doivent être conservés à la pharmacie de l'hôpital et pourront être utilisés pour un nouveau patient, à condition que l'approbation du médecin responsable du programme pour l'inclusion de ce nouveau patient ait été obtenue.</p> <p>Après l'arrêt du Programme médical d'urgence, tout médicament non utilisé doit être restitué à Bristol Myers Squibb ou détruit dans un établissement approprié, dès que possible après la fin du programme.</p> <p>La destruction sur site est autorisée à condition que les normes minimales suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les pratiques d'élimination sur site ne doivent pas exposer les humains à des risques liés au médicament. • Les pratiques et les procédures d'élimination sur site sont en accord avec les lois et réglementations applicables, y compris toutes les exigences spécifiques pour les substances contrôlées ou dangereuses. • Des procédures écrites pour l'élimination sur site sont disponibles et sont suivies. Les procédures doivent être classées avec les SOPs du centre et un exemplaire doit être remis à BMS sur demande. • Les dossiers sont conservés pour permettre une traçabilité de chaque conteneur, y compris la date d'élimination, la quantité éliminée, et l'identification de la personne ayant éliminé les conteneurs. La méthode d'élimination, c.-à-d., incinérateur, site d'enfouissement sanitaire agréé, ou prestataire d'élimination des déchets agréé, doit être documentée.

	<p>Il est de la responsabilité du médecin de prendre des dispositions pour l'élimination de tous les conteneurs vides, à condition que des procédures pour l'élimination correcte aient été établies conformément à la législation fédérale, d'État, locales, et aux directives et procédures de l'établissement, et à condition que des registres de destruction soient conservés.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Résumé du profil de sécurité :</p> <p>Dans l'étude EXPLORER HCM, le mavacamten (CAMZYOS®) a été généralement bien toléré, qu'il soit utilisé avec des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques, et/ou chez ceux ayant déjà subi une réduction septale infructueuse ou en monothérapie chez un petit nombre de patients.</p> <p>Dans l'étude EXPLORER-HCM, le taux d'achèvement des 30 semaines de traitement était très élevé (96 %). Contrairement à la forte diminution des gradients CCGV, les variations de la fonction systolique par rapport à l'inclusion associées au mavacamten (CAMZYOS®) étaient faibles. La réduction moyenne de la FEVG était de -3,9 %, contre -0,01 % avec le placebo (différence de -4,0 %, IC à 95 % : -5,5 à -2,5). Sept patients sur 123 du groupe mavacamten (CAMZYOS®) et 2 patients sur 128 du groupe placebo ont présenté des réductions réversibles de la FEVG < 50 % (médiane 48 %, intervalle de 35 à 49 %). Chez 3 des 7 patients sous mavacamten (CAMZYOS®) et 1 des patients sous placebo, ces réductions ont été observées sans aucune autre manifestation clinique (symptômes, par exemple). Aucun patient ne s'est retiré de l'étude en raison d'une réduction de la FEVG ou de symptômes d'insuffisance cardiaque.</p> <p>Des EIAT sont survenus chez 108 (88 %) patients sous mavacamten (CAMZYOS®) contre 101 (79 %) patients sous placebo et étaient généralement légers. Des EIG sont survenus chez 10 (8 %) patients sous mavacamten (CAMZYOS®) contre 11 (9 %) patients sous placebo. Le nombre d'EIG était de 20 sous placebo contre 11 sous mavacamten (CAMZYOS®). Des effets indésirables cardiaques graves sont survenus chez 4 patients sous mavacamten (CAMZYOS®) (2 avec fibrillation auriculaire, 2 avec cardiomyopathie d'effort) et 4 sous placebo (3 avec fibrillation auriculaire, 1 avec fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque congestive).</p> <p>Liste des effets indésirables les plus fréquemment rapportés :</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenant chez les patients traités par mavacamten dans deux études de phase III. Au total, 179 patients ont reçu une dose journalière de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten. La durée médiane du traitement pour les patients recevant le mavacamten a été de 30,1 semaines (durée : de 1,6 à 40,3 semaines).</p> <p>Les effets indésirables inclus dans le tableau 3 sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de gravité. En outre, la catégorie correspondante en matière de fréquence pour chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).</p>

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Étourdissements	Très fréquent
	Syncope	Fréquent
Affections cardiaques	Dysfonction systolique ^a	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très fréquent

^a Définie comme une FEVG < 50 % avec ou sans symptômes.

Contact pour le rapport d'informations relatives à la sécurité d'emploi :

Le médecin traitant devra rapidement signaler à BMS tous les événements indésirables et autres événements à signaler en anglais par courrier électronique adressé à safety_belgium@bms.com, dans un délai d'un (1) jour ouvrable ou de trois (3) jours calendaires, selon la durée la plus courte, après la prise de connaissance de l'événement en utilisant le formulaire de signalement d'effets indésirables QMS-FRM-40401-4 (fourni comme document séparé en annexe au protocole).

Le médecin traitant devra se conformer aux demandes de suivi raisonnables de BMS.

Contact en cas de questions relatives à la sécurité d'emploi et au signalement d'événements indésirables :

Avenue de Finlande, 4
B-1420 Braine l'Alleud
E-mail : safety_belgium@bms.com
Fax : 02 352 76 11

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	CAMZYOS® 2,5; 5; 10 of 15 mg harde capsules
Naam actieve substantie	Mavacamten
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Indicatie: Medisch Noodprogramma (MNP) met CAMZYOS® voor de behandeling van symptomatische (<i>New York Heart Association</i>, NYHA, klasse II-III) obstructieve hypertrofe cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten.</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden:</u></p> <p>Het geneesmiddel CAMZYOS® is verkrijgbaar in harde capsules van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg voor oraal gebruik.</p> <p>Dosering moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met cardiomyopathie.</p> <p>Voordat de behandeling wordt gestart, moet de linker-ventrikel-ejectiefractie (LVEF) van de patiënt worden beoordeeld met echocardiografie (zie SPK rubriek 4.4). Bij een LVEF van < 55% mag de behandeling niet worden gestart.</p> <p>Voordat de behandeling wordt gestart, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een negatieve zwangerschapstest hebben (zie SPK rubriek 4.4 en 4.6).</p> <p>Genotypering van patiënten voor cytochroom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) moet worden uitgevoerd om de juiste dosis mavacamten te bepalen. Patiënten met het fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder kunnen een verhoogde blootstelling aan mavacamten hebben (tot 3 maal) die kan leiden tot een verhoogd risico op systolische disfunctie vergeleken met normale metaboliseerders (zie SPK rubriek 4.4 en 5.2). Als de behandeling wordt gestart voordat het CYP2C19-fenotype is bepaald, moeten patiënten de doseringsinstructies voor trage metaboliseerders volgen (zie figuur 1 en tabel 1 van de SPK) totdat het CYP2C19-fenotype is bepaald.</p> <p>Bij patiënten met fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder is de aanbevolen startdosering 2,5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 5 mg, eenmaal daags. De patiënt moet 4 en 8 weken na de start van de behandeling worden onderzocht op vroege klinische respons door middel van gradiënt van de uitstroombaan van de linker ventrikel (LVOT-gradiënt) met de Valsalva-manoeuvre (zie figuur 1 van de SPK).</p> <p>Bij patiënten met fenotype intermediaire, normale, snelle of ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder is de aanbevolen startdosering 5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 15 mg, eenmaal daags. De patiënt moet 4 en 8 weken na de start van de behandeling worden onderzocht op vroege klinische</p>

	<p>respons door middel van de LVOT-gradiënt met de Valsalva-manoeuvre (zie figuur 2 van de SPK).</p> <p>Wanneer een gepersonaliseerde onderhoudsdosis is bereikt, moeten patiënten elke 12 weken onderzocht worden (zie figuur 3 van de SPK). Als de LVEF van de patiënt bij enig bezoek < 50% is, moet de behandeling 4 weken lang worden onderbroken en totdat de LVEF terugkeert naar $\geq 50\%$ (zie figuur 4 van de SPK).</p> <p>Volg bij gelijktijdige behandeling met een remmer of inductor van CYP2C19 of CYP3A4 de stappen voor dosiswijziging die worden beschreven in tabel 1 van de SPK en zie ook rubriek 4.5 van de SPK.</p> <p>Bij patiënten die een intercurrente ziekte doormaken, zoals een ernstige infectie of aritmie (waaronder atriumfibrillatie of andere ongecontroleerde tachyritmie) die de systolische functie kan aantasten, wordt beoordeling van de LVEF aangeraden en wordt aangeraden de dosis niet te verhogen tot de intercurrente ziekte onder controle is (zie rubriek 4.4 van de SPK).</p> <p>Bij patiënten die na 4-6 maanden behandeling met de maximaal verdraagbare dosis geen respons hebben laten zien (bijv. geen verbetering in symptomen, kwaliteit van leven, inspanningsvermogen, LVOT-gradiënt), moet worden overwogen om de behandeling te staken.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Om in aanmerking te komen voor het MNP moeten patiënten aan de onderstaande voorwaarden voldoen:</p> <p><u>Inclusievoorwaarden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt is een volwassen persoon van minstens 18 jaar oud met obstructieve HCM. Meer bepaald patiënten met een gerapporteerde piekgradiënt van de linkerventrikel-uitstroombaan (LVOT) van minstens 50 mmHg in rust of met provocatie (na Valsalva-maneuvre of na inspanning) en een Valsalva LVOT-gradiënt van minstens 30 mmHg bij aanvang van de behandeling. • De patiënt is symptomatisch en heeft symptomen die overeenkomen met NYHA (<i>New York Heart Association</i>) klasse II of NYHA klasse III. • De patiënt heeft een linkerventrikel-ejectiefractie van minstens 55% (gemeten via echocardiografie). • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met mavacamten (CAMZYOS®) en/of een lopende klinische studie naar de beoogde indicatie van dit programma. • De patiënt is niet geschikt voor behandeling of kan niet afdoende behandeld worden met de in België in de handel verkrijgbare en voor de betreffende aandoening terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van problemen met werkzaamheid en/of veiligheid. • De patiënt is eerder behandeld geweest met bètablokkers of calciumkanaalblokkers.

	<p><u>Exclusievoorwaarden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt heeft een contra-indicatie voor de behandeling met mavacamten (CAMZYOS®) voor geschikte patiënten met symptomatische HOCM, zoals een overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of een van de andere bestanddelen (zie de Samenvatting van de productkenmerken [SPK] voor meer details). • Tijdens de zwangerscha, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. • Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder en onbepaald CYP2C19-fenotype. • Gelijktijdige behandeling met een combinatie van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer. • De patiënt heeft een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) < 55% (gemeten via echocardiografie).
Looptijd	<p>Dit programma zal starten zodra het goedkeuring krijgt van het FAGG. Mavacamten (CAMZYOS®) zal kosteloos ter beschikking gesteld worden door BMS op individuele basis volgens de geschiktheidscriteria vermeld in dit programma vanaf de start van het MNP tot een van de volgende situaties zich voordoet, naargelang wat er eerst gebeurt: (i) het geneesmiddel is commercieel beschikbaar in België voor de beoogde indicatie, of (ii) de patiënt heeft niet langer baat bij de behandeling, gebaseerd op het klinische oordeel van de behandelend arts.</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die aan het programma deelnemen, overstappen op het commerciële geneesmiddel. Zolang het geneesmiddel in België echter niet in de handel verkrijgbaar is voor de indicatie van het programma, blijft de aanvrager, het geneesmiddel gratis ter beschikking stellen aan de patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen het anders besluit.</p> <p>Vanaf commerciële beschikbaarheid van mavacamten (CAMZYOS®) in België schakelen de patiënten in het MNP die nog behandeling krijgen over naar het commerciële geneesmiddel CAMZYOS® ter voortzetting van hun behandeling.</p> <p>De aanvrager verbindt zich ertoe het FAGG op de hoogte te stellen als de terugbetaling afgewezen wordt. In geval van afwijzing van de terugbetaling wordt dit programma beëindigd.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De behandelend arts kijkt na of er lopende klinische studies zijn waarvoor de patiënten in aanmerking zouden kunnen komen en controleert de inclusie-/exclusiecriteria van het programma. Als de patiënt geschikt is, informeert de behandelend arts de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger over het gebrek aan behandelingsalternatieven om de pathologie te behandelen, de modaliteiten om het geneesmiddel beschikbaar te stellen, en de voordelen en risico's van deze nieuwe behandeling. De patiënt moet zijn/haar geïnformeerde en vrijwillige deelname aan het MNP begrijpen en aanvaarden en een ondertekend ICF verstrekken.</p> <p>De behandelend arts zal bij BMS een schriftelijke gemotiveerde aanvraag</p>

	<p>(respecteert de definitie van onbeantwoorde medische nood) indienen voor de levering van mavacamten (CAMZYOS®) voor een individuele patiënt, via het Declaratieformulier voor de arts (in bijlage van het protocol verstrekt als een apart document). Zodra de elektronische formulieren ingediend zijn, krijgt de verantwoordelijke arts bij BMS automatisch een verwittiging van het systeem en beoordeelt hij/zij de geschiktheid van de patiënt. De behandelend arts zal een automatische kennisgeving krijgen van de beslissing (aanvaarding of weigering) van de verantwoordelijke arts binnen 5 werkdagen. In geval van goedkeuring dient de behandelend arts een Instemmingsbrief in te vullen. Hij/zij krijgt dan toegang tot het Medische Noodprotocol en alle proceduredocumenten.</p> <p>Eens de behandelend arts de Instemmingsbrief ingediend heeft via het e-platform, worden de dozen mavacamten (CAMZYOS®) binnen 3 werkdagen geleverd aan de ziekenhuisapotheek. Als het e-platform tijdelijk buiten werking is, worden er in plaats van al het bovenstaande papieren formulieren gebruikt.</p>
Verantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke voor het programma:</u> Tom Van Lee Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, België Telefoon: 0032 2 352 75 61 tom.vanlee@bms.com</p> <p><u>Verantwoordelijke arts:</u> Dr. Paul Lacante Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, België Telefoon: 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Resterende dozen moeten worden bewaard bij de ziekenhuisapotheek en kunnen worden gebruikt voor een nieuwe patiënt, mits de goedkeuring van de verantwoordelijke arts van het programma voor opname van deze nieuwe patiënt is verkregen.</p> <p>Na het stoppen met het medisch noodprogramma zal alle ongebruikte medicatie worden teruggestuurd naar Bristol Myers Squibb of zo snel mogelijk na de afronding van het programma vernietigd worden in een geschikte faciliteit.</p> <p>On-site vernietiging is toegestaan, mits aan de volgende minimale normen wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • On-site afvalverwerkingspraktijken mogen mensen niet blootstellen aan risico's van het geneesmiddel. • On-site afvalverwerkingspraktijken en procedures zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving, inclusief speciale vereisten voor gecontroleerde of gevaarlijke stoffen. • Schriftelijke procedures voor on-site afvalverwerking zijn beschikbaar en worden gevolgd. De procedures moeten worden geklasseerd bij de SOP's van het centrum en een kopie verstrekt aan BMS op aanvraag. • Gegevens worden bijgehouden voor traceerbaarheid van elke verpakking, inclusief de datum van afvoer, de hoeveelheid afgevoerd, en de

	<p>identificatie van de persoon die de dozen heeft verwijderd. De afvoermethode, d.w.z. verbrandingsinstallatie, gelicentieerde stortplaats, of vergunde afvalverwerker moet worden gedocumenteerd.</p> <p>Het is de verantwoordelijkheid van de arts om te zorgen voor verwijdering van alle lege verpakkingen, op voorwaarde dat de procedures voor afvalverwerking zijn vastgelegd volgens de toepasselijke federale, nationale, lokale en institutionele richtlijnen en procedures, en op voorwaarde dat toepasselijke verwijderingsrapporten worden bewaard.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</p> <p>In de studie EXPLORER HCM werd mavacamten (CAMZYOS®) over het algemeen goed verdragen, ongeacht het gebruik van bètablokkers of calciumkanaalblokkers, en/of bij patiënten met eerdere, niet geslaagde SRT (septum reductie) of als monotherapie bij een kleine groep patiënten.</p> <p>Het percentage patiënten dat de hele 30 weken behandeling in EXPLORER-HCM afrondde, was heel hoog (96%). In tegenstelling tot de scherpe daling in LVOT-gradiënten waren de veranderingen in baseline systolische functie geassocieerd met mavacamten (CAMZYOS®) klein. Gemiddelde daling in LVEF was -3,9%, t.o.v. -0,01% met placebo (verschil -4,0%, 95% BI - 5,5 naar -2,5). 7/123 patiënten uit de mavacamtengroep (CAMZYOS®) en 2/128 patiënten uit de placebogroep hadden omkeerbare dalingen in LVEF <50% (mediaan 48%, bereik 35- 49%). Bij 3 van de 7 mavacamten (CAMZYOS®) -patiënten en 1 van de 2 placebopatiënten zijn deze dalingen waargenomen zonder andere klinische manifestaties (bv. symptomen). Geen enkele patiënt heeft de studie verlaten omwille van gedaald LVEF of symptomen van hartfalen.</p> <p>TEAE's traden op bij 108 (88%) patiënten met mavacamten (CAMZYOS®) t.o.v. 101 (79%) patiënten met placebo, en waren over het algemeen licht. SAE's traden op bij 10 (8%) patiënten met mavacamten (CAMZYOS®) t.o.v. 11 (9%) met placebo. Het aantal SAE's was 20 met placebo t.o.v. 11 met mavacamten (CAMZYOS®). Ernstige hartbijwerkingen traden op bij 4 patiënten met mavacamten (CAMZYOS®) (2 atriumfibrilleren, 2 stresscardiomyopathie) en 4 met placebo (3 met atriumfibrilleren, 1 met atriumfibrilleren en congestief hartfalen).</p> <p>Lijst van de vaakst gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel:</p> <p>Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die behandeld zijn met mavacamten in twee fase 3-onderzoeken worden hieronder in tabelvorm weergegeven. In totaal hebben 179 patiënten een dagelijkse dosis van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg mavacamten. De mediane behandelduur voor patiënten die mavacamten kregen, was 30,1 weken (bereik: 1,6 tot 40,3 weken).</p> <p>De bijwerkingen die zijn opgenomen in tabel 3 worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie en ernst. Verder worden de overeenkomende frequentiecategorieën voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000).</p>

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zeer vaak
	Syncope	Vaak
Hartaandoeningen	Systolische disfunctie ^a	Vaak
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Zeer vaak

^a Gedefinieerd als LVEF < 50% met of zonder symptomen.

Contactgegevens voor melding van veiligheidsinformatie:

De behandelend arts zal aan BMS alle bijwerkingen en andere meldbare voorvallen rapporteren in het Engels door een e-mail te sturen naar safety_Belgium@bms.com en dit onmiddellijk, binnen één (1) werkdag of drie (3) kalenderdagen, wat het kortst is, nadat het voorval werd waargenomen, met behulp van het Bijwerkingenformulier QMS-FRM-40401-4 (beschikbaar als annex van het protocol).

De behandelend arts zal voldoen aan redelijke opvolgingsverzoeken van BMS.

Neem in geval van vragen met betrekking tot de veiligheid en melding van bijwerkingen contact op met:

Avenue de Finlande, 4
 B-1420 Braine l'Alleud
 E-mail: safety_belgium@bms.com
 Fax: 02 352 76 11