



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026012486

Datum 18 juni 2026
Betreft GVS-advies voor aficamten (Myqorzo®) voor obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HOCM)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026012486

Geachte mevrouw Hermans,

In uw brief van 1 juni 2026 (CIBG-26-09879) verzocht u Zorginstituut Nederland aficamten (Myqorzo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HOCM) te beoordelen voor opname in het verzekerde pakket. Wij adviseren u om aficamten voor HOCM op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) in een nieuw te vormen cluster met mavacamten.

Aandoening

Bij HOCM hebben patiënten een verdikte hartspier, waardoor bloed niet goed meer vanuit de linkerkamer in de grote lichaamsslagader wordt gepompt. Symptomen zoals kortademigheid, hartkloppingen, flauwvallen en vermoeidheid ontstaan vaak op latere leeftijd. Bij sommige patiënten kan de aandoening leiden tot hartfalen, hartritmestoornissen of een plotselinge hartdood. Naar schatting lijden ongeveer 9000 patiënten aan HOCM. Patiënten met HOCM worden in eerste instantie behandeld met een bètablokker en/of een non-dihydropyridine calciumantagonist. Wanneer behandeling hiermee niet mogelijk is of onvoldoende effect geeft wordt mavacamten ingezet. Het ontspant het hart waardoor het bloed beter kan worden rondgepompt. Aficamten heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme en krijgt volgens de beroepsgroep dezelfde plaats in de behandeling als mavacamten.

Geregistreerde indicatie

Aficamten (Myqorzo®) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (New York Heart Association, NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij volwassen patiënten. Aficamten is beschikbaar in tabletten van 5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg in verpakkingen van 14, 28 of 98 tabletten.

Claim registratiehouder

Aficamten heeft bij behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van mavacamten (Camzyos®).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met mavacamten.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Advies

Het Zorginstituut adviseert om aficamten voor genoemde indicatie op te nemen op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster samen met mavacamten. Aficamten heeft een gelijke waarde met mavacamten en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). Daarnaast adviseren wij u om aficamten toe te voegen aan de reeds bestaande bijlage 2 voorwaarden voor mavacamten die verder ongewijzigd blijven.

Datum

18 juni 2026

Onze referentie

2026012486

Voorwaarde mavacamten en aficamten:

Uitsluitend voor een verzekerde met symptomatische (NYHA klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM), die
- ofwel ondanks het optimaal instellen op bètablokker of calciumantagonist
persisterend klachten hebben (NYHA $\geq$ II)
- ofwel een bewezen contra-indicatie of intolerantie hebben voor
bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten
Het recept dient te zijn voorgeschreven door een expertisecentrum.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat aficamten onderling vervangbaar is met mavacamten wat momenteel is opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De standaarddosering voor aficamten is 15 mg per dag. De standaarddosering voor mavacamten is vastgesteld op 5 mg per dag.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat aficamten bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van mavacamten en daarmee voldoet het aan de stand van de wetenschap en praktijk. In de beoordeling is uitgegaan van een naïeve indirecte vergelijking van de SEQUOIA-HCM-studie (aficamten) en de EXPLORER-HCM-studie en VALOR-HCM-studie (mavacamten). Op cruciale eindpunten zoals op de inspanningscapaciteit, het voorkomen van invasieve behandelingen en de kwaliteit van leven laten ze een vergelijkbaar effect zien. Dat geldt ook voor de ongunstige effecten en het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Tegelijkertijd is er nog onvoldoende bekend over de langetermijneffectiviteit en -veiligheid voor zowel mavacamten als aficamten, waardoor niet kan worden vastgesteld of cardiovasculaire sterfte wordt voorkomen.

Voor de behandeling van HOCM-patiënten is reeds een behandelprotocol beschikbaar waarin aficamten naast mavacamten door de beroepsgroep zal worden opgenomen indien vergoed.

Kosteneffectiviteit

Op basis van de conclusie dat aficamten en mavacamten een gelijke waarde hebben is een beoordeling van de kosteneffectiviteit van aficamten niet aan de orde.

Vanwege onzekerheid over het daadwerkelijke aantal patiënten is bij de beoordeling van mavacamten gerekend met een laag en hoog scenario¹. Analyse van het eerste jaar laat zien dat het daadwerkelijke aantal patiënten dat mavacamten kreeg voorgeschreven in 2025 met 328 gebruikers tussen het lage en hoge scenario inzit.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
18 juni 2026

Onze referentie
2026012486

In het rapport van mavacamten is ook geconcludeerd dat er onzekerheden zijn rondom de (kosten)effectiviteit van mavacamten op de lange termijn, en het risico dat dit minder optimistisch uitpakt voor de langetermijn uitkomstmaten zoals morbiditeit en mortaliteit¹. Het Zorginstituut heeft toen besloten mavacamten te monitoren in het kader van cyclisch pakketbeheer. Omdat dezelfde onzekerheid ook nu nog bestaat en geldt voor zowel mavacamten als aficamten zullen beide middelen worden gemonitord.

Passende Zorg

Voor de behandeling van HOCM-patiënten is een behandelprotocol beschikbaar waarin aficamten door de beroepsgroep zal worden opgenomen indien vergoed. Samen met de bijlage 2 voorwaarden geeft dit het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat aficamten op passende wijze zal worden ingezet.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport

¹ [Advies - vergoed mavacamten \(Camzyos®\) voor de behandeling van een bepaalde hartspierziekte | Zorginstituut Nederland](#)



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid aficamten (Myqorzo®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 17 juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2026002166
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Aficamten (Myqorzo®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	5
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
1.6	Standaarddosering	6
	Literatuur	7

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 1 juni 2026 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel aficamten (Myqorzo®)

1.1 Aficamten (Myqorzo®)

Samenstelling^[1]

Elke tablet bevat 5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg aficamten. Er zijn 3 verschillende verpakkingsgrootten van 14, 28 of 98 tabletten. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor alle doseringen en verpakkingsgrootten.

Geregistreerde indicatie^[1]

MYQORZO® (aficamten) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij volwassen patiënten.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van aficamten (Myqorzo®) stelt dat aficamten onderling vervangbaar is met mavacamten en daarom kan worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is wel een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de 'obstructieve hypertrofische cardiomyopathie'.

Er zijn diverse geneesmiddelen opgenomen in het GVS die volgens de ESC-richtlijn gebruikt kunnen worden voor de behandeling van HOCM:

- Bètablokkers: atenolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en sotalol (Bijlage 1A, clusters 0C07ABAO, 0C07AABO, 1C07AGAO en 1C07AAAO)
- Non-dihydropyridine calciumantagonisten: verapamil en diltiazem (Bijlage 1A, cluster 0C08DAAO en 1C08DBAO)
- Disopyramide (Bijlage 1A, cluster 0C01BACO)
- Mavacamten (Bijlage 1B met bijlage 2 voorwaarden)

Aficamten is specifiek geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie bij volwassen patiënten.^[1] Mavacamten is ook specifiek geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten.^[2] Volgens de European Society of Cardiology (ESC) richtlijn uit 2023 kan mavacamten worden ingezet bij patiënten die onvoldoende gereageerd hebben op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of nondihydropyridine calciumantagonisten en worden behandeld met de standaardbehandeling van een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist en voordat overwogen wordt om tot invasieve procedures (SRT) over te gaan. De Nederlandse beroepsgroep onderschrijft deze plaatsbepaling en op basis hiervan is aficamten in deze beoordeling vergeleken met mavacamten. ^[3, 4]

Bètablokkers en non-dihydropyridine calciumantagonisten worden ook gebruikt voor andere cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie, angina pectoris en ter voorkoming van een hartinfarct met een hogere prevalentie dan HOCM. De hoofdindicatie voor deze clusters zal op basis van de prevalentie niet HOCM zijn en op dit moment is er geen onderzoek dat laat zien dat aficamten kan worden toegepast bij één van deze indicaties. Vanwege deze redenen is er sprake van een verschil in indicatiegebied. Hierdoor is aficamten niet onderling vervangbaar met de bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten.

Disopyramide heeft in de ESC-richtlijn dezelfde plaats in de behandeling als mavacamten en wordt pas ingezet nadat bètablokkers en calciumantagonisten hebben gefaald of niet konden worden gebruikt vanwege een intolerantie of contra-indicatie^[4]. Disopyramide is niet geregistreerd voor toepassing bij patiënten met HOCM. Disopyramide is wel geregistreerd voor de behandeling van ventriculaire extrasystolen en paroxysmale ventriculaire en supraventriculaire tachycardie en ter voorkoming van ventriculaire aritmie na cardioversie of hartoperatie^[5]. Er zijn op dit moment geen studies die aantonen dat aficamten ook effectief is bij andere cardiovasculaire aandoeningen dan hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM); dit in tegenstelling tot disopyramide. Aangezien de beroepsgroep heeft aangegeven dat disopyramide in Nederland niet tot nauwelijks wordt ingezet bij patiënten met HOCM, is de hoofdindicatie van het cluster van disopyramide niet HOCM. Vanwege dit verschil in indicatiegebied is aficamten niet onderling vervangbaar met disopyramide.

Op dit moment is mavacamten in het GVS opgenomen met een gelijksoortig indicatiegebied als aficamten.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksoortig indicatiegebied

- *Aficamten* (MYQORZO®) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM bij volwassen patiënten.
- *Mavacamten* (CAMZYOS®) is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM bij volwassen patiënten.

Mavacamten wordt vergoed voor volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Voor aficamten wordt ook vergoeding aangevraagd voor deze smallere indicatie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Aficamten en mavacamten worden beiden oraal toegediend.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zowel aficamten als mavacamten zijn geïndiceerd voor volwassenen. Voor beide geneesmiddelen geldt dat de veiligheid en werkzaamheid van bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar niet zijn vastgesteld.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van aficamten ten opzichte van de al beschikbare geneesmiddelen, wat in dit geval mavacamten is. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol als dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waarde van aficamten versus mavacamten wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van aficamten bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist.

Gunstige effecten

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat er tussen aficamten en mavacamten geen klinisch relevante verschillen zijn voor de uitkomstmaten cardiovasculaire mortaliteit, inspanningscapaciteit (pVO2max), voorkomen van invasieve behandeling (SRT) en kwaliteit van leven.

Ongunstige effecten

Op basis van klinische studies was het aantal patiënten dat een ernstig ongunstig effect ontwikkelde niet klinisch relevant verschillend tussen de behandelingen. Het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen lijkt lager onder behandeling met aficamten. Gezien de kleine aantallen bestaat hierover echter onzekerheid, waardoor dit geen aanleiding geeft om een klinisch relevant verschil te concluderen.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen aficamten en mavacamten.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Aficamten (Myqorzo®) is onderling vervangbaar met mavacamten.

1.6 Standaarddosering

De World Health Organisation (WHO) heeft geen DDD vastgesteld voor aficamten.

In de SmPC van aficamten (Myqorzo®) wordt een dosering aanbevolen van 5 mg tot 20 mg geneesmiddel per dag afgestemd op de patiënt. Omdat er geen vaste onderhoudsdosering wordt genoemd neemt het Zorginstituut, conform methodiek WHO, de gemiddelde dosering uit de studie voor de standaarddosering. In SEQUOIA-HCM-studie aan het einde van de titratieperiode (week 12) ontving respectievelijk 6,4%, 19,3%, 33,9%, 40,4% van de patiënten in de aficamtengroep aficamten in een dosering van 5mg, 10mg, 15 mg en 20 mg. Na de titratieperiode bleven de doseringen over het algemeen stabiel voor individuele patiënten tijdens de verlengde follow-up. De gemiddelde en dus standaarddosering van aficamten kan daarmee worden gesteld op 15 mg per dag.

Aangezien er een nieuw cluster moet worden gevormd, moet ook de standaarddosering van mavacamten worden vastgesteld.

De DDD van mavacamten is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 5 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering van mavacamten is vastgesteld op 5 mg per dag.

Literatuur

1. European Medicines Agency aficamten SmPC 2025. Geraadpleegd op 24 april 2026 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/myqorzo-epar-product-information_nl.pdf.
2. European Medicines Agency mavacamten SmPC juni 2025. Geraadpleegd op 24 april 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>.
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies mavacamten (Camzyos(R)) voor symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. 2024. beschikbaar via: [file:///C:/Users/ZAL/Downloads/Advies+-+vergoed+mavacamten+\(Camzyos%C2%AE\)+voor+de+behandeling+van+een+bepaalde+hart+spierziekte%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/ZAL/Downloads/Advies+-+vergoed+mavacamten+(Camzyos%C2%AE)+voor+de+behandeling+van+een+bepaalde+hart+spierziekte%20(6).pdf).
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626.
5. CBG. SPC Ritmoforine. 2020. Beschikbaar via: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08613_smpc.pdf.



Farmacotherapeutisch rapport aficamten (Myqorzo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Colofon

Zaaknummer	2026002166
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
2	Inleiding	8
2.1	Aanleiding	8
2.2	Achtergronden	9
2.2.1	Aandoening	9
2.2.2	Symptomen en ernst	9
2.2.3	Prevalentie en incidentie	10
2.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2.2.5	Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling	11
3	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
3.1	Vraagstelling	13
3.1.1	PICO	13
3.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	13
3.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	13
3.2	Zoekstrategie	15
3.3	Selectiecriteria	15
4	Resultaten	17
4.1	Resultaten literatuursearch	17
4.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	17
4.3	Gunstige effecten interventie	18
4.3.1	Overige overwegingen	20
4.4	Ongunstige effecten	22
4.4.1	Overige overwegingen	22
4.5	Ervaring	23
4.6	Toepasbaarheid	24
4.7	Gebruiksgemak	24
5	Eindbeoordeling	25
5.1	Bespreking relevante aspecten	25
5.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	25
5.1.2	Werkingsmechanisme	25
5.1.3	Passend onderzoek argumenten	25
5.1.4	Effectiviteitsargumenten	25
5.1.5	Medische argumenten	26
5.1.6	Overige argumenten	26
5.1.7	Afweging relevante aspecten	27
5.2	Eindconclusie	27
6	Farmacotherapeutisch Kompas	28
6.1	Oud advies	28
6.2	Nieuw advies	28
	Bijlage 1: Zoekstrategie	29

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	31
Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	33
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	34
Bijlage 5: Baseline tabel	35
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	38
Literatuur	39

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
CPET	<i>Cardiopulmonale inspanningstest (Cardiopulmonary Exercise Test)</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HCM	Hypertrofische cardiomyopathie
HNCM	Hypertrofische niet obstructieve cardiomyopathie
HOCM	Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
HR	Hazard ratio
ICD	Implanteerbare Cardioverter-Defibrillator
LVEF	Linkerventrikel ejectiefractie
LVOT	Linkerventrikel uitstroombaan (left ventrikel outflow tract)
LVOTO	Linkerventrikel uitstroom-obstructie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SMPC	Samenvatting van de productkenmerken
SRT	Septale reductietherapie

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van aficamten (Myqorzo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Aficamten is daarbij vergeleken met mavacamten op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Bij HOCM hebben patiënten een verdikte hartspier, wat kan leiden tot een vernauwing van de uitstroom van de linkerkamer, waardoor bloed niet goed meer vanuit de linkerkamer in de grote lichaamsslagader wordt gepompt. Patiënten met HOCM worden in eerste instantie behandeld met een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Dat zijn medicijnen die het hart rustiger laten werken en de bloeddruk verlagen. Ze zorgen ervoor dat het hart minder snel en minder hard hoeft te kloppen. Wanneer behandeling hiermee niet mogelijk is of onvoldoende effect geeft, wordt een cardiale myosineremmer ingezet (CMI), zoals mavacamten. Dit is een medicijn dat ervoor zorgt dat het hart minder krachtig samentrekt. Het hart hoeft daardoor minder hard te werken en krijgt meer rust. Aficamten is ook een CMI en krijgt volgens de beroepsgroep dezelfde plaats in de behandeling als mavacamten.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor aficamten voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker en/of een non-dihydropyridine calciumantagonist en worden behandeld met de standaardbehandeling. De registratiehouder claimt gelijke waarde met mavacamten.

De effectiviteit van aficamten is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie (SEQUOIA-HCM-studie). Deze studie toonde aan dat aficamten, vergeleken met placebo, een groter effect heeft op de inspanningscapaciteit ($pVO_2\max$), het voorkomen van invasieve behandelingen en de kwaliteit van leven. Daarbij komt dat de NYHA-klasse daalt en dus de symptomen minder worden. Omdat er geen direct vergelijkende studies beschikbaar waren, is de beoordeling uitgevoerd met een naïeve indirecte vergelijking met de placebo-gecontroleerde studies van mavacamten (EXPLORER-HCM-studie en VALOR-HCM-studie). Uit de naïeve indirecte vergelijking blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen aficamten en mavacamten voor de genoemde uitkomstmaten.

De bijwerkingenprofielen van aficamten en mavacamten verschillen enigszins, maar er zijn geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten. Het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen lijkt lager onder behandeling met aficamten. Gezien de kleine aantallen bestaat hierover echter onzekerheid, waardoor dit geen aanleiding geeft om een klinisch relevant verschil te concluderen.

Er is nog onvoldoende bekend over de langetermijneffectiviteit en -veiligheid, waardoor niet kan worden vastgesteld of cardiale sterfte wordt voorkomen. Het is op dit moment ook nog onbekend in hoeverre aficamten het optreden van hartfalen of hartritmestoornissen kan verminderen. Dit is ook het geval bij mavacamten. In de laatste publicatie van de MALTE-LTE (mavacamten) wordt niets gerapporteerd over meer sterfte door hart- en vaatziekten, hartfalen of hartritmestoornissen.

Voor de behandeling van HOCM-patiënten met CMI's is een behandelprotocol beschikbaar waarin aficamten zal worden opgenomen door de beroepsgroep. Voor mavacamten zijn bijlage 2 voorwaarden opgesteld, deze worden ook geadviseerd voor aficamten. Dit geeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat aficamten op passende wijze zal worden ingezet.

Aficamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat aficamten een gelijke waarde heeft ten opzichte van mavacamten.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in de toets onderlinge vervangbaarheid van aficamten (Myqorzo®).

2 Inleiding

2.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van aficamten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam aficamten (Myqorzo®)

Type toedieningsvorm: Harde capsules van 5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg.

Geregistreerde indicatie: Aficamten is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (New York Heart Association, NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofe cardiomyopathie (oHCM)¹ bij volwassen patiënten.

Claim van de registratiehouder: Aficamten heeft bij behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van Camzyos® (mavacamten).

Doseringsadvies: Het dosisbereik is 5 mg tot 20 mg (hetzij 5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg). De aanbevolen startdosis is 5 mg oraal eenmaal daags. Bij patiënten met linkerkamer uitstroombaan (LVOT) G $\geq$ 100 mmHg dient een startdosis van 10 mg te worden overwogen. De dosis moet om de 2 tot 8 weken worden verhoogd met 5 mg tot de juiste onderhoudsdosis en/of de maximale dosis van 20 mg is bereikt. De onderhoudsdosis wordt geïndividualiseerd op basis van de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) en LVOT G van de patiënt. Aanbevelingen voor dosering op basis van LVEF- en LVOT-G-criteria zijn weergegeven in tabel 1 van de SmPC.

Samenstelling: Elke harde capsule bevat 5 mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg aficamten.

Werkingsmechanisme: Bij mensen met HOCM trekt de hartspier krachtig samen en wordt deze abnormaal dik. Dit kan de opening waardoor het bloed het hart verlaat, verkleinen en de bloedstroom belemmeren. Aficamten is een selectieve, allosterische en omkeerbare cardiale myosineremmer. Aficamten, zorgt ervoor dat hartmyosine, een eiwit dat verantwoordelijk is voor de contractie van het hart, gedeeltelijk wordt geblokkeerd. Door overmatige samentrekking te beperken, helpt het geneesmiddel het hart te ontspannen en verbetert het de bloedstroom uit het hart. Hierdoor kan het hart het bloed effectiever rondpompen en kunnen de symptomen van HOCM worden verlicht.

Bijzonderheden:

De claim van de registratiehouder voor aficamten is smaller dan de geregistreerde indicatie, aangezien het om patiënten gaat die onvoldoende reageren of een contra-indicatie/intolerantie hebben voor de standaardbehandeling (zie ook hoofdstuk 5).

¹ In dit rapport wordt de afkorting HOCM (Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie) gebruikt omdat dit in Nederland gebruikelijk is.

Het Zorginstituut heeft in 2024 geconcludeerd dat mavacamten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Voor mavacamten zijn bijlage 2 voorwaarden opgesteld.

2.2 Achtergronden

2.2.1 Aandoening

Hyperτροφische cardiomyopathie (HCM) wordt gekenmerkt door een verdikking van de hartspier van de linkerkamer (hypertrofie) die niet verklaard kan worden door een andere hart-, systemische of stofwisselingsziekte, zoals hypertensie of kleplijden^[1]. Bij de meeste patiënten bevindt de voornaamste verdikking zich in het interventriculaire septum.

Er is sprake van HCM wanneer de wanddikte van de linkerkamer groter is dan 15 mm, of groter is dan 13 mm bij patiënten met een positieve familieanamnese voor HCM^[1]. HCM heeft meestal een erfelijke oorzaak. Bij ongeveer 40–60% van de patiënten wordt een pathogene of waarschijnlijk pathogene variant aangetoond in genen die coderen voor onderdelen van het sarcomeer van de hartspier^[1].

Daarnaast bestaan er andere genetische of verworven aandoeningen die een klinisch beeld kunnen geven dat lijkt op HCM (zogenoemde fenokopieën), zoals de ziekte van Fabry, de ziekte van Pompe en amyloïdose^[1]. Deze aandoeningen hebben een andere onderliggende oorzaak en vaak ook andere behandelings- en prognostische implicaties.

Het sarcomeer is de kleinste samentrekkingseenheid van het hart en is betrokken bij de samentrekking en ontspanning van het hart^[2, 3]. Om de hartspier te laten samentrekken gaan myosinekopjes op de dikke myosine-filamenten een verbinding aan met actine op de dunne actine-myofilamenten^[4]. Bij HCM bevinden relatief meer myosinekopjes zich in de actieve ("on") toestand dan in de geïnactiveerde ("off") toestand. Hierdoor kunnen meer kopjes binden aan actine waardoor het hart sterker samentrekt dan een gezond hart en de hartspier minder goed ontspannen tijdens de ontspanningsfase^[4].

De disfunctie van het sarcomeer zorgt ervoor dat de hartspieren van de linkerkamer dikker en stugger zijn. Ook kan het volume van de linkerkamer zijn verminderd^[3]. HCM kan zorgen voor een verminderde pompfunctie van het hart wat leidt tot hartfalen en een verstoorde elektrische geleiding in het hart wat leidt tot ritmestoornissen. Daarnaast kan er ook plotselinge hartdood optreden^[2, 3, 5]

Er zijn twee vormen van HCM, de obstructieve vorm (HOCM) en de niet-obstructieve vorm (HNCM)^[1]. Van HOCM is sprake als de verdikte hartspier zorgt voor een obstructie van de linkerkamer uitstroombaan (LVOT)^[3, 6]. Een LVOT-obstructie wordt gedefinieerd als een piek LVOT-gradiënt ≥ 30 mm Hg in rust of bij provocatie^[1]. HCM is de overkoepelende term die gebruikt wordt voor beide vormen in de richtlijnen en dit rapport. HOCM en HNCM zijn qua symptomen en ziektebeloop vrijwel identiek, maar er zijn wel verschillen in de behandel mogelijkheden voor beide vormen. Aficamten is op dit moment alleen geregistreerd voor de behandeling van HOCM.

2.2.2 Symptomen en ernst

Het klinisch beloop en het optreden van symptomen varieert tussen patiënten^[5]. De meeste patiënten met HCM en HOCM hebben geen symptomen en een normale levensduur. Symptomen van HCM en HOCM ontstaan vaak op latere leeftijd^[5]. De meest voorkomende symptomen van HCM en HOCM zijn kortademigheid tijdens inspanning of in rust, pijn op de borst, hartkloppingen, wegrakingen/flauwvallen (syncope), vermoeidheid en duizeligheid^[7, 8]. Bij

sommige patiënten kan HCM en HOCM uiteindelijk leiden tot hartfalen, hartritmestoornissen en plotselinge hartdood^[5].

Voor het bepalen van de ernst van de klachten bij patiënten met HOCM wordt in de Europese richtlijn de New York Heart Association (NYHA) classificatie gebruikt^[1, 9]. In deze classificatie wordt er een onderverdeling gemaakt in vier klassen op basis van de ernst van de symptomen bij inspanning^[10]. Deze classificatie is een momentopname en kan variëren in de tijd^[1, 9]. Een hogere NYHA-klasse gaat gepaard met een hogere symptoomlast en een verminderde kwaliteit van leven^[1, 9]. De verschillende klassen zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 New York Heart Association (NYHA) classificatie

NYHA-klasse	Symptomen
I	Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
II	Enige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke spanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijkheid zonder klachten. Ook klachten in rust.

De prognose bij HCM en HOCM is zeer variabel. De meeste patiënten hebben een normale levensduur. Het 1-jaarrisico op cardiovasculaire sterfte wordt geschat op 1- 2%^[9]. De meest voorkomende oorzaken van sterfte bij patiënten met HOCM zijn plotselinge hartdood, hartfalen en trombo-embolieën^[9]. HCM en HOCM is een van de meest voorkomende oorzaken van plotselinge hartdood bij jongvolwassenen en sporters^[7].

De impact van HOCM op de kwaliteit van leven is aanzienlijk. Patiënten ervaren beperkingen in fysiek functioneren, emotioneel welzijn en sociale participatie^[11]. Psychische klachten komen ook veel voor: in een kwalitatieve studie beschreven patiënten gevoelens van angst, isolatie en angst om te overlijden^[12]. Patiënten met een hogere NYHA-klasse ervaren een slechtere gezondheidstoestand en een lagere kwaliteit van leven^[13].

2.2.3 Prevalentie en incidentie

In richtlijnen wordt een geschatte prevalentie van HCM genoemd van 1 op de 500 mensen (0,2%)^[1, 5, 9]. De prevalentie van HOCM in de literatuur loopt sterk uiteen van 25% tot 70% van de patiënten met HCM^[14]. De beroepsgroep schat in dat in Nederland ongeveer 31% van de volwassen patiënten met HCM de obstructieve variant hebben. Dit komt overeen met ongeveer 9.000 volwassen patiënten met HOCM in Nederland.

2.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Voor de behandeling van HCM is er één richtlijn beschikbaar. Dit is de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) uit 2023^[15]. Aangezien de behandeling van HOCM en HNCM verschilt, zal hier enkel de behandeling van HOCM besproken worden. Aficamten komt niet voor als behandeloptie in deze richtlijn; het middel bevond zich toen nog in klinische ontwikkelfase en had geen EMA-goedkeuring.

De ESC-richtlijn voor cardiomyopathieën uit 2023 beschrijft twee behandeldoelen voor de medicamenteuze behandeling van HOCM^[15]:

1. Het verbeteren van de functionele capaciteit.
2. Het reduceren van symptomen

In de richtlijn van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) over genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij HCM staat de behandeling voor HCM in Nederland gericht is op het reduceren van de symptomen en het voorkomen van plotselinge hartdood^[1].

De betrokken beroepsgroepen gaven in de beoordeling van mavacamten aan dat naast symptoomcontrole vanuit klinisch perspectief, er ook nadruk ligt op het verlagen van de LVOT-gradiënt. Daarnaast vinden de beroepsgroepen het belangrijk dat een geneesmiddel de ziekteprogressie kan remmen, of zelfs kamerhypertrofie kan verminderen (dus de stijfheid en verdikking van de hartspier en de linker ventrikelwand kan verminderen) en/of de boezemafmetingen kan verbeteren^[16].

De ESC-richtlijn beveelt aan om bij patiënten met symptomatische HOCM de behandeling te starten met een bètablokker. Indien de bètablokker onvoldoende effect heeft gehad of als er een contra-indicatie of intolerantie voor een bètablokker is dan wordt geadviseerd om te switchen naar een non-dihydropyridine calciumantagonist. Als er onvoldoende effect is van zowel een bètablokker als een non-dihydropyridine calciumantagonist of er een intolerantie of contra-indicatie is voor beide middelen wordt er geadviseerd om te starten met disopyramide of mavacamten. Disopyramide wordt geclassificeerd als een klasse 1A anti-aritmicum en is een natriumkanalblokker met een negatief inotroop effect op het hart, waardoor de samentrekking/contractiliteit van het hart aanzienlijk afneemt. Beide middelen worden in principe toegevoegd aan de standaardbehandeling behalve wanneer er sprake is van een intolerantie of contra-indicatie voor bètablokkers en/of non-dihydropyridine calciumantagonisten.

Als medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is gebleken dan wordt een invasieve behandeling in de vorm van septale reductietherapie (SRT) aanbevolen. Volgens de ESC-richtlijn kan deze behandeling alleen worden uitgevoerd door behandelaars met voldoende expertise^[15].

SRT is een invasieve procedure waarbij een deel van de verdikte hartspier wordt verwijderd door middel van myectomie of alcohol ablatie^[15]. Myectomie is een procedure waarbij de verdikte spier via een openhartoperatie wordt weggesneden. Alcohol ablatie is een procedure waarbij pure alcohol wordt ingespoten in de spiercellen van de verdikte hartspier om deze te laten afsterven. Deze procedure gaat via de slagader van de lies en is daardoor minder invasief dan myectomie^[6, 7, 8].

Een SRT moet volgens de ESC-richtlijn overwogen worden bij patiënten met een LVOT-gradiënt $\geq$ 50 mmHg en ernstige symptomen (NYHA-klasse III-IV) die last hebben van frequente wegrakingen/flauwvallen (syncope) ondanks het gebruik van medicatie in de maximaal tolereerbare dosis^[15]. Daarnaast kan het overwogen worden bij patiënten met mildere symptomen (NYHA-klasse II) met een LVOT-gradiënt $\geq$ 50 mmHg en symptomen ondanks medicatie in maximale tolereerbare dosis bij wie de mitralisklep onvoldoende sluit, die atriumfibrilleren heeft of die last heeft van matige of ernstige verwijding van de linkerboezem^[15].

2.2.5 *Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling*

Het Zorginstituut heeft in 2024 geconcludeerd dat de cardiale myosineremmer (CMI), mavacamten, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende gereageerd hebben op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Voor mavacamten zijn bijlage 2 voorwaarden opgesteld: Uitsluitend voor een verzekerde met symptomatische (NYHA-klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM), die:
- ofwel ondanks het optimaal instellen op bètablokker en/of non-dihydropyridine calciumantagonist persisterend klachten heeft (NYHA $\geq$ II);

- ofwel een bewezen contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers en/of non-dihydropyridine calciumantagonisten.
Het recept dient te zijn voorgeschreven door een expertisecentrum.

Volgens de ESC-richtlijn kan een CMI zoals mavacamten worden ingezet bij patiënten met HOCM die onvoldoende effect hebben gehad van of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist én voordat overwogen wordt om tot invasieve procedures (SRT) over te gaan. Ook disopyramide kan in principe bij deze patiëntenpopulatie worden ingezet. Van aficamten, ook een CMI, wordt verwacht dat dit in de richtlijnen eenzelfde plaats in de behandeling zal krijgen als mavacamten. De beroepsgroep heeft aangegeven – bij de beoordeling van mavacamten – dat disopyramide in Nederland niet tot nauwelijks wordt gebruikt. Mavacamten is daarom de vergelijkende behandeling in dit dossier^[16].

3 Methode systematisch literatuuronderzoek

3.1 Vraagstelling

Voldoet aficamten (Myqorzo®) bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een non-dihydropyridine calciumantagonist aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist.
Interventie	Aficamten
Controle-interventie	Mavacamten
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten (cruciaal)</u> • Cardiovasculaire mortaliteit • Inspanningscapaciteit (pVO2max) • Voorkomen van invasieve behandeling (SRT) • Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) <u>Ongunstige effecten (cruciaal)</u> • Ernstige ongunstige effecten • Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Hoewel voor HOCM geen specifieke EMA-richtlijn voor follow-upduur bestaat, kan op basis van de ESC-richtlijnen voor cardiomyopathieën (2023) en EMA-product-specifieke beoordelingen ^[14, 17] worden gesteld dat gunstige klinische effecten doorgaans binnen enkele maanden aantoonbaar zijn, terwijl voor de beoordeling van ongunstige effecten een langere follow-up noodzakelijk is om de cardiovasculaire veiligheid adequaat vast te stellen.

3.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk is. Aangezien mavacamten pas sinds 2024 beschikbaar en vergoed is wordt een indirecte vergelijking met mavacamten passend gevonden.

3.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Bij de beoordeling van mavacamten zijn dezelfde uitkomstmaten gehanteerd. De onderstaande beschrijving komt overeen met de beschrijving in het rapport van mavacamten^[16].

Cardiovasculaire mortaliteit- cruciaal

Cardiovasculaire mortaliteit wordt door het Zorginstituut gezien als klinisch relevante uitkomstmaat. Progressie van HOCM leidt uiteindelijk tot hartfalen en/of ernstige hartritmestoornissen^[3, 18]. Hierdoor hebben patiënten met symptomatische HOCM een hogere kans op overlijden met een cardiovasculaire oorzaak zoals plotselinge hartdood, beroerte, hartinfarct of eindstadium hartfalen^[15]. Daarnaast kan HOCM ook zelf in enkele gevallen plotselinge hartdood veroorzaken. In de studies van mavacamten en aficamten zijn deze uitkomstmaat niet vastgesteld. De EMA concludeerde dat om een klinisch relevant effect vast te stellen op deze uitkomstmaat grote patiëntaantallen en een zeer lange follow-up duur (minstens 10 jaar) noodzakelijk zouden zijn vanwege de lage kans op cardiovasculaire sterfte dat werd bepaald in observationele studies bij HOCM^[14].

Inspanningscapaciteit (pVO2max)- Cruciaal

De inspanningscapaciteit is een objectieve uitkomstmaat om de functionele capaciteit van het hart te kunnen vaststellen^[9]. Volgens de ESC-richtlijn is het verbeteren van de functionele capaciteit een van de behandoelen voor HOCM^[15]. De inspanningscapaciteit kan volgens de EMA gebruikt worden als primaire uitkomstmaat in studies bij patiënten met HCM (waar HOCM onder valt) als er een correlatie is met een harde klinische uitkomstmaat zoals mortaliteit of morbiditeit of dat er ook een klinisch relevant effect is op de kwaliteit van leven of symptoomverbetering^[19].

In tegenstelling tot de beroepsgroep ziet de EMA de inspanningscapaciteit als surrogaat voor mortaliteit en morbiditeit. In studies wordt de maximale zuurstofopname (pVO2max) gebruikt als maat voor de inspanningscapaciteit. De maximale zuurstofopname wordt gemeten tijdens een cardiopulmonale inspanningstest (CPET). CPET kan worden uitgevoerd op de loopband of de fietsergometer. Bij deze test wordt de hoeveelheid ingeademde en uitgeademde zuurstof gemeten met een zuurstofmasker. De pVO2max wordt in studies uitgedrukt als het aantal milliliter zuurstof per kilogram lichaamsgewicht per minuut (ml/kg/min). Een hogere pVO2max betekent een betere inspanningscapaciteit en dus een betere werking van het hart^[20]. De beroepsgroep heeft bij de beoordeling van mavacamten aangegeven dat zij de inspanningscapaciteit een objectieve en betrouwbare parameter vinden om het effect van een behandeling te kunnen bepalen.

Uit studies bij patiënten HCM in het algemeen, is gebleken dat het verslechteren van de pVO2max een onafhankelijke voorspeller is van sterfte en het optreden van cardiovasculaire events ^[21, 22, 23]. Op dit moment is echter nog onvoldoende bekend wat de precieze relatie is tussen een verbetering van de pVO2max en het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en cardiovasculaire events zoals hartfalen en hartritmestoornissen bij de voorliggende indicatie.

Klinische relevantiegrens: Op dit moment is dus ook nog niet vastgesteld wat de klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat zou kunnen zijn bij patiënten met HOCM^[16].

Voorkomen van invasieve behandeling (SRT) - cruciaal

Septumreductietherapie (SRT) wordt in de ESC-richtlijn gezien als laatste optie voor de behandeling van HOCM. SRT is een effectieve, maar ook complexe behandeling waarbij de obstructie van de uitstroom van de linkerkamer wordt verminderd door middel van alcoholablatie (het afsterven van spiercellen van de verdikte spier door injectie van absolute alcohol in een septale coronairtak, wat leidt tot gecontroleerd afsterven van myocardcellen) of myectomie (het wegsnijden van een deel van de verdikte spier)^[24]. SRT wordt alleen uitgevoerd in expertisecentra. In de EMA-beoordeling van mavacamten wordt het voorkómen of uitstellen van invasieve SRT beschouwd als een klinisch relevante uitkomst bij patiënten met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie^[25]. Behandelingen die de LVOT-gradiënt en de NYHA-klasse verlagen, kunnen zorgen dat een patiënt geen invasieve behandeling hoeft te ondergaan en er mogelijk geen verdere ziekteprogressie is. De beroepsgroep gaf bij mavacamten aan dat het verlagen van de obstructie van de linkerkamer uitstroom een relevante uitkomstmaat is voor de behandeling van HOCM waarbij het ook belangrijk is dat behandeling resulteert in het remmen van ziekteprogressie. Idealiter wordt ook de verdikking en de stijfheid van de hartspeer en de

linkerkamerwand verminderd. Het voorkomen van een invasieve behandeling is in het voordeel van de patiënt, aangezien dit gepaard kan gaan met complicaties. Daarnaast komen niet alle patiënten in aanmerking voor een invasieve behandeling.

Kwaliteit van leven (Percentage patiënten met een verbetering van de KCCQ-CSS score ≥ 10 punten)

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Bij HCM wordt meestal de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire -Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) gebruikt. Deze vragenlijst bestaat uit 23 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: fysieke beperkingen, symptomen, kwaliteit van leven en sociale beperkingen. De score varieert van 0 tot 100^[26]. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven^[26, 27].

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar uit de literatuur. In de EPAR wordt een verschil van 10 punten gedefinieerd als klinisch relevant voor een individuele patiënt^[17]. In de literatuur is te vinden dat er voor de KCCQ-score geen klinisch relevantiegrenzen zijn op groepsniveau^[28]. Voor de interpretatie van de resultaten op groepsniveau moet daarom gebruik gemaakt worden van het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering van de KCCQ-CSS score^[28].

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect. In dit rapport geldt dit voor alle uitkomstmaten.

3.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over aficamten en mavacamten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

3.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies waarin aficamten en/of mavacamten is vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II of III) HOCM.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen ('state of the art', case-reports, niet-systematische reviews).

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 211 referenties, waarvan voor aficamten 1 publicatie voldeed aan de inclusiecriteria. Dit is SEQUOIA-HCM-studie. Vijf publicaties voor mavacamten (2 studies) voldeden aan de PICO (zie ook advies mavacamten van het Zorginstituut)^[16]. Dit zijn de EXPLORER-HCM-studie en VALOR-HCM-studie.

Er is geen directe vergelijking beschikbaar tussen aficamten en mavacamten bij de behandeling van HOCM. De werkzaamheid en veiligheid van deze middelen zijn onderzocht in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-studies die hierboven genoemd worden. Daarnaast zijn er drie publicaties, die niet voldeden aan de PICO meegenomen als ondersteunend bewijs; dit zijn publicaties over de extensiestudies van de bovengenoemde SEQUOIA-HCM en EXPLORER-HCM-studies. Er zijn twee meta-analyses uitgevoerd. Deze zijn ook meegenomen als ondersteunend bewijs. Dit is gedaan omdat de meta-analyses (1) niet alle in de PICOT gedefinieerde cruciale uitkomsten onderzochten en (2) studies includeerden die niet volledig binnen de scope van de beoordeling vielen, waaronder de MAVERICK-HCM-studie (niet-obstructieve HCM), de MAPLE-studie (vergelijking met standaard bètablokkertherapie) en de EXPLORER-CN-studie (uitgevoerd in een Chinese populatie).

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

4.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De SEQUOIA-HCM^[29] en EXPLORER-HCM^[29, 30] studies waren beide fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter onderzoeken bij patiënten met symptomatische HOCM. Het doel van beide studies was om te onderzoeken of behandeling met een cardiale myosineremmer leidt tot vermindering van LVOT-obstructie en verbetering van symptomen en inspanningscapaciteit.

In beide onderzoeken werden volwassen patiënten geïnccludeerd met NYHA-klasse II–III klachten, een verhoogde LVOT-gradiënt en een behouden LVEF. De studies richtten zich daarmee op een vergelijkbare patiëntengroep die symptomatische HOCM hebben onder standaardbehandeling.

EXPLORER-HCM onderzocht mavacamten, terwijl SEQUOIA-HCM aficamten onderzocht. De behandelduur bedroeg respectievelijk 30 en 24 weken. De inclusiecriteria waren grotendeels vergelijkbaar, hoewel SEQUOIA-HCM strengere criteria hanteerde voor systolische functie (LVEF $\geq 60\%$ versus $\geq 55\%$ in EXPLORER-HCM) en voor de aanwezigheid van provocabele obstructie.

Ook de uitkomstmaten kwamen grotendeels overeen. Beide studies beoordeelden veranderingen in inspanningscapaciteit, NYHA-klasse, LVOT-gradiënt en kwaliteit van leven. Een belangrijk verschil was de primaire uitkomstmaat: EXPLORER-HCM gebruikte een samengestelde klinische respons gebaseerd op peak VO_2 en NYHA-verbetering, terwijl SEQUOIA-HCM primair keek naar verandering in $\text{pVO}_{2\text{max}}$ alleen.

Voor de uitkomstmaat SRT is voor mavacamten aanvullend de VALOR-HCM-studie meegenomen^[31, 32, 33]. Voor de beschrijving van deze studies wordt verwezen naar het advies over mavacamten van het Zorginstituut^[16].

Zowel voor aficamten als voor mavacamten is na afronding van de fase III-registratiestudies een open-label extensiestudie uitgevoerd. Voor aficamten betreft dit de FOREST-HCM-studie, waarin patiënten uit onder meer SEQUOIA-HCM langdurig zijn vervolgd. Hierover zijn twee publicaties verschenen van Saberi et al. (2025) en Tower-Rader et al. (2026)^[34, 35]. Voor mavacamten is de

MAVA-LTE-studie opgezet als vervolg op EXPLORER-HCM^[36]. Bijlage 2 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

Vergelijkbaarheid studiepopulaties

De aficamten- en mavacamten-populaties, inclusief placebogroepen, waren grotendeels vergelijkbaar wat betreft leeftijd, ziekte-ernst en echocardiografische kenmerken. De gemiddelde leeftijd lag op 58–59 jaar en de LVEF en maximale wanddikte waren in alle groepen gelijk (20 tot 21 mm). De aficamten-populatie had iets vaker hypertensie (aficamten 53% vs. mavacamten 46%) en andere cardiovasculaire comorbiditeiten. Bij de mavacamten-populatie was het gebruik van bètablokkers hoger (aficamten 61–62% vs. mavacamten 74 tot 76%) en had ook een hoger aantal patiënten een ICD-implantaat (mavacamten 22% vs. aficamten 15,5%). In de aficamten-groep werd vaker gebruikgemaakt van calcium-kanaalblokkers (aficamten 26–32% vs. mavacamten 13 tot 20%) en disopyramide. De functionele status was in alle groepen vergelijkbaar, met de meeste patiënten in NYHA-klasse II (72 tot 76%). Patiënten in de mavacamten-populatie rapporteerden gemiddeld een iets lagere kwaliteit van leven gemeten met de KCCQCSS-score bij baseline (aficamten 74 tot 76 punten vs. mavacamten 71 punten). Echocardiografisch waren de rust-LVOT-gradiënten vergelijkbaar, terwijl de Valsalva-geïnduceerde LVOT-gradiënt hoger was in de aficamten-populatie. De populaties zijn voldoende vergelijkbaar om te gebruiken voor de beoordeling.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de kenmerken van de studiepopulaties.

4.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

De resultaten van mavacamten zijn opgenomen in het eerdere advies van het mavacamten.^[16]

Daarom worden deze resultaten niet afzonderlijk beschreven in de tekst, maar zijn ze hoofdzakelijk opgenomen in tabel 2.

Cardiovasculaire sterfte

Cardiovasculaire sterfte was geen uitkomstmaat van de studie in de SEQUOIA-HCM en EXPLORER-HCM studies. Dit werd wel bijgehouden in het kader van cardiovasculaire veiligheid, maar het aantal events is te gering om hierover een uitspraak te kunnen doen. Tijdens de 24-weekse, gerandomiseerde behandelperiode van de SEQUOIA-HCM-studie zijn geen overlijdens gerapporteerd. In de EXPLORER-HCM overleed één patiënt in de placebogroep vanwege plotselinge hartdood.

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in cardiovasculaire sterfte bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende hebben gereageerd op of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker of een non-dihydropyridine calciumantagonist en worden behandeld met de standaardbehandeling.

Inspanningscapaciteit (pVO₂max)

In de SEQUOIA-HCM studie was op baseline de gemiddelde pVO₂max 18,38 ml/kg/min (SD 4,450) in de aficamten-groep en 18,59 ml/kg/min (SD 4,505) in de placebogroep. Na 24 weken behandelen was de pVO₂max toegenomen naar 20,21ml/kg/min (SD 5,209) in de aficamten-groep en gelijk gebleven in de controlegroep (18,58 ml/kg/min (SD 4,716)). De gemiddelde verandering van baseline tot week 24 in de pVO₂max ten opzichte van baseline was 1,78 ml/kg/min (SD 3,122) bij patiënten in de aficamten-groep en 0,01 ml/kg/min (SD 2,729) bij patiënten in de placebogroep.^[17] Het door het Zorginstituut berekende gemiddeld verschil in pVO₂max tussen de groepen bedroeg 1,77 ml/kg/min (95% BI 0,69 tot 2,85). De door het Zorginstituut berekende SMD is 0,60 (95%BI 0,35 tot 0,85). Voor mavacamten werd een SMD berekend van 0,47 (95%BI 0,22 tot 0,72)^[16].

De SEQUOIA-HCM en EXPLORERS-HCM studies laten een verbetering in de inspanningscapaciteit zien in vergelijking met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in inspanningscapaciteit bij de hierboven beschreven patiëntengroep.

Tabel 2: Gunstige effecten van aficamten vergeleken met mavacamten bij patiënten met HOCM

	SEQUOIA-HCM		EXPLORER-HCM	
	Aficamten (n = 142)	placebo (n = 140)	mavacamten (n = 123)	placebo (n = 128)
<i>pVO₂max in ml/kg/min (SD) of (95%BI) t.o.v. baseline</i>	1,78 (3,122)	0,01 (2,729)	1,4 (0,84 tot 1,96)	-0,05 (-0,58 tot -0,48)
<i>Verschilscore SMD (95%BI)</i>	0,60 (0,35 tot 0,85)		0,47 (0,22 tot 0,72)	
<i>KCCQ-CSS score t.o.v. baseline</i>	+11,6 (9 tot 14)	+4,3 (3 tot 7)	+13,6 (10,62 tot 16,58)	+4,2 (1,25 tot 7,15)
<i>Verschilscore MD (95%BI)</i>	+7,3 (4,6 tot 10,1)		9,1 (5,46 tot 12,66)	
<i>>10 punten toename KCCQ-CSS score</i>	48,6%	27,1%	52,2%	30,7%
<i>Verschilscore RR (95%BI)</i>	1,79 (1,30 tot 2,46)		1,70 (1,17 tot 2,46)	
<i>Voldoen aan criteria voor SRT* (%)</i>	4,9%** 12,5%	24,3%** 48,3%	14,3%	69,6%
<i>Verschilscore RR (95%BI)</i>	0,20 (0,09 tot 0,44) *** 0,26 (0,10 tot 0,70)		0,22 (0,13 tot 0,83)	

* mavacamten: VALOR-HCM-studie. **bovenste regel bij SEQUOIA-studie is het percentage van de totale populatie en de tweede regel is het percentage van het aantal patiënten dat bij baseline voldeed aan de criteria voor SRT. *** bij de bovenste regel (SEQUOIA-studie) is de RR berekend over de totale populatie (ITT-populatie) en bij de tweede regel is de RR berekend over de groep patiënten dat al voldeed aan de criteria voor SRT (hoog-risico-patiënten).

Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score)

De kwaliteit van leven werd gemeten met de KCCQ-CSS score in zowel de SEQUOIA-HCM als EXPLORER-HCM studies. Een hogere score betekent een betere kwaliteit van leven. In de SEQUOIA-HCM studie was de verandering in de KCCQ-CSS score ten opzichte van baseline na 24 weken +11,6 punten (95%BI 9 tot 14) in de aficamten groep en +4,3 (95%BI 3 tot 7) in de controlegroep. Het gemiddeld verschil tussen aficamten en placebo was +7,3 punten (95%BI 4,6 tot 10,1). Het gemiddeld verschil tussen mavacamten en placebo was + 9,1 punten (95%BI 5,46 tot 12,66)^[16].

In totaal ervoeren na 24 weken behandeling 69 patiënten (48,6%) in de aficamten groep en 38 patiënten (27,1%) in de placebogroep een klinisch relevante verbetering van ≥ 10 punten voor

de KCCQ-CSS score. Door het Zorginstituut werd een RR berekend van 1,79 (95% BI 1,30 tot 2,46) voor een verbetering van ≥ 10 punten voor de KCCQ-CSS score. Dit was 1,70 (95%BI 1,17 tot 2,46) voor mavacamten versus placebo^[16].

De SEQUOIA-HCM en EXPLORERS-HCM studies laten een verbetering in de kwaliteit van leven zien in vergelijking met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in kwaliteit van leven bij de hierboven beschreven patiëntengroep.

Het voorkomen van invasieve behandeling (SRT)

In SEQUOIA-HCM werd het voorkomen van een invasieve behandeling gemeten als het percentage patiënten dat voldeed aan de criteria voor SRT. Bij aanvang van de studie kwamen 32 (22,5%, N=142) deelnemers in de aficamten-groep en 29 (20,7%, N=140) deelnemers in de placebogroep in aanmerking voor SRT. Van deelnemers die bij aanvang niet voldeden aan de criteria voor SRT, voldeden 23 alsnog aan de criteria voor SRT (3 met aficamten; 20 met placebo) op enig moment tijdens de studie.^[17] Na 24 weken behandeling voldeden 4 van de 32 patiënten (12,5%) die bij aanvang aan de SRT-criteria voldeden, hier nog steeds aan. In de placebogroep gold dit voor 14 van de 29 patiënten (48,3%). Na 24 weken behandeling voldeden in de *totale* aficamtengroep 7 patiënten (4,9%, N= 142) aan de criteria voor SRT en 34 patiënten in de placebogroep (24,3%, N = 140). Het door het Zorginstituut berekende relatief risico is 0,20 (95%BI 0,09 tot 0,44).

Het relatief risico van mavacamten t.o.v. placebo was 0,22 (95%BI 0,13 tot 0,83).

De SEQUOIA-HCM en VALOR-HCM-studies tonen aan dat een invasieve behandeling bij een groter deel van de patiënten wordt voorkomen in vergelijking met placebo. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in het voorkomen van een invasieve behandeling bij de hierboven beschreven patiëntengroep.

4.3.1 Overige overwegingen

Cardiovasculaire sterfte en het optreden van hartfalen of ritmestoornissen

In de gerandomiseerde studie van aficamten werden cardiovasculaire sterfte, het optreden van hartfalen en ritmestoornissen meegenomen als onderdeel van de veiligheidsanalyse. Deze uitkomsten waren echter niet als primaire effectiviteitsuitkomstmaten gedefinieerd, maar dienden ter exploratieve beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid van het geneesmiddel. De studie was te kort en had een te kleine studiepopulatie om een klinisch relevant effect op deze uitkomstmaten te kunnen vinden. Het aantal events was ook zeer laag in de studie. Op dit moment zijn er geen studies die laten zien welke mate van verbetering op deze uitkomstmaten leidt tot een lagere kans op cardiovasculaire sterfte of het ontwikkelen van hartfalen of ritmestoornissen. Daarom blijft het op dit moment nog de vraag of de ziekteprogressie wordt gestopt en of er minder patiënten met HOCM door het gebruik van aficamten, hartfalen of ritmestoornissen zullen ontwikkelen. Dit is ook het geval bij mavacamten. In de laatste publicatie van de MALTE-LTE (mavacamten) wordt niets gerapporteerd over meer sterfte door hart- en vaatziekten, hartfalen of hartritmestoornissen^[36].

Septale reductietherapie

Patiënten met een NYHA-klasse III en LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg komen in aanmerking voor SRT. In de SEQUOIA-HCM-studie werden ook patiënten geïncludeerd met NYHA-klasse II die mildere symptomen hadden vergelijkbaar met de EXPLORER-HCM-studie. In de Nederlandse praktijk worden patiënten behandeld met mavacamten die nog klachten hebben ondanks het gebruik van bètablokkers en/of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Deze indicatie geldt ook voor aficamten. Dit betreft zowel patiënten met NYHA-klasse II als NYHA-klasse III ongeacht of ze voldoen aan de criteria voor SRT. Daarmee komt de populatie uit de SEQUOIA-HCM-studie overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Deze conclusie is eveneens getrokken bij de beoordeling van mavacamten.

Verandering in de mate van LVOT-obstructie

In de SEQUOIA-HCM-studie werd ook de LVOT-gradiënt gemeten om het effect op de mate van LVOT-obstructie te bepalen. Het gebruik van aficamten zorgde voor een daling met -50 mm Hg (95%BI -57 tot -44) van de LVOT-gradiënt bij Valsalva vergeleken met placebo. De EXPLORER-

HCM-studie liet voor mavacamten een afname zien van -35,6 mm Hg na inspanning (95%BI - 43,2 tot -28,0).

Ernst van symptomen

In de SEQUOIA-HCM-studie werd de ernst van de symptomen gemeten met de NYHA-klasse. Een verbetering ten opzichte van de uitgangssituatie van ten minste één NYHA-klasse werd gezien bij 58,5% van de patiënten in de aficamten groep vergeleken met 24,3% van de patiënten in de placebogroep. Het verschil tussen aficamten en placebo was +34,2% (95%BI 23,4 tot 45). Dit verschil is vergelijkbaar met het resultaat uit de EXPLORER-HCM-studie, waar een verschil van 34% werd gevonden (95%BI 22,0 tot 45,0). De EMA en het Zorginstituut zien het verminderen van de symptomen/de ernst van de symptomen gemeten met de NYHA-klasse als een exploratieve uitkomstmaat dat enkel gebruikt kan worden als ondersteunend bewijs^[24].

Lange termijneffecten

De langetermijnnextensiestudies FOREST-HCM (aficamten)^[34] en MAVA-LTE (mavacamten)^[36, 37] zijn primair opgezet om de veiligheid op lange termijn te evalueren. Hoewel deze studies een open-label en niet-gerandomiseerd design hebben, laten de langetermijngegevens zien dat de in de gerandomiseerde fase 3-studies waargenomen effecten behouden blijven tijdens langdurige behandeling. Voor beide middelen geldt dat de afname van de LVOT-gradiënt en de verbetering van symptomen (NYHA-klasse). In FOREST-HCM werd bovendien aanvullende informatie verzameld over kwaliteit van leven en criteria voor SRT. Deze gegevens laten een blijvende verbetering van kwaliteit van leven (KCCQ-score) en een duidelijke afname van het aantal patiënten dat voldeed aan de SRT-criteria zien, in lijn met de klinische effecten die eerder in de gerandomiseerde studies zijn vastgesteld.

In de open-label extensiestudie (FOREST-HCM) worden slechts incidenteel septale reductieprocedures gerapporteerd. Zo onderging één patiënt een septale myectomie tijdens follow-up, namelijk rond week 52, ondanks behandeling met aficamten. Dit benadrukt dat, hoewel de meeste patiënten klinisch verbeteren, een klein deel alsnog een invasieve behandeling nodig heeft^[34].

Gepubliceerde meta-analyse

De meta-analyse van Ezenna *et al.* (2025)^[38] had tot doel de effectiviteit en veiligheid van cardiale myosineremmers als klasse te vergelijken met placebo bij patiënten met symptomatische HOCM. De meta-analyse includeerde 5 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies (RCT's), waaronder de EXPLORER-CN-studie (uitgevoerd in een Chinese populatie) en een fase 2 studie. Behandeling met CMI's resulteerde, vergeleken met placebo, in:

- een toename van de inspanningscapaciteit (pVO₂max; gemiddelde verbetering ongeveer +1,3–1,5 ml/kg/min);
- een hogere kans op verbetering van ≥ 1 NYHA-klasse (relatief risico RR ~2,2);
- een verbetering van kwaliteit van leven, gemeten met de KCCQ-CSS (+7–8 punten);
- een duidelijke verlaging van de LVOT-gradiënt, zowel in rust (–40 tot –70 mmHg) als bij provocatie.

Het aantal (ernstige) bijwerkingen was vergelijkbaar tussen myosineremmers en placebo. Wel werd een daling van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) gezien bij een deel van de patiënten, wat benadrukt dat zorgvuldige monitoring nodig blijft bij gebruik van deze middelen.

Ook de meest recent gepubliceerde systematische review en meta-analyse van Fahim *et al.* (2026)^[39] had als doel het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van de cardiale myosineremmers mavacamten en aficamten bij patiënten met hypertrofische cardiomyopathie, op basis van gerandomiseerde gecontroleerde studies. De meta-analyse includeerde 7 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies en 1 studie waarin aficamten werd vergeleken met een bèta-blokker. 7 studies waren uitgevoerd bij HOCM-patiënten en één studie bij HNCM-patiënten. Myosineremmers verbeteren duidelijk de klachten en fysieke belasting bij patiënten, verlagen effectief de LVOT-obstructie en laten een vergelijkbaar effect zien voor mavacamten en aficamten. Wat betreft de veiligheidsprofielen leek aficamten minder bijwerkingen te hebben, hoewel dit verschil geen statistische significantie bereikte. Een mogelijke verklaring is de langere halfwaardetijd en variabele stofwisseling van mavacamten, die kunnen bijdragen aan geneesmiddelgerelateerde effecten.

De twee meta-analyses ondersteunen de bevindingen van de indirecte naïeve vergelijking in dit rapport, ondanks dat er studies geïnccludeerd waren die niet volledig binnen de scope van de beoordeling vallen.

4.4 Ongunstige effecten

De voornaamste bijwerkingen van aficamten zijn duizeligheid (4,2%), systolische disfunctie gedefinieerd als LVEF < 50% (3,5%), hartkloppingen (7%) en hypertensie (7,7%)^[40]. De voornaamste bijwerkingen van mavacamten zijn duizeligheid (17%), dyspneu (12%), systolische disfunctie (5%) en syncope (flauwvallen) (5%)^[41].

Aantal patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de SEQUOIA-HCM studie kwamen 8 (5,6%) ernstige ongewenste effecten voor en in de placebogroep 13 (9,3%). Voor ernstige ongewenste effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,61 (95%BI 0,26 tot 1,42). In de EXPLORER-HCM studie kwamen 11 (8,9%) ernstige ongewenste effecten voor in de mavacamtengroep en 20 (15,6%) in de placebogroep. Het door het Zorginstituut berekende RR was 0,29 (95%BI 0,29 tot 1,14).

In de SEQUOIA-HCM kwamen geen interventie-gerelateerde ernstige ongewenste effecten voor in de aficamtengroep en ook niet in de placebogroep. Het relatieve risico is hiermee 1. In de EXPLORER-HCM studie had 15,4% (19/123) van de patiënten in de mavacamtengroep en 14,1% (18/128) van de patiënten in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Voor interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,10 (95% BI 0,61 tot 1,99).

Er lijken geen aanwijzingen te zijn voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in het aantal interventie-gerelateerde ongunstige effecten. Echter, dit is onzeker vanwege de korte follow-up duur, het zeer lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de SEQUOIA-HCM staakte 1 patiënt (0,7%, N = 142) in de aficamten groep (paranoia) en 2 patiënten (1,4%, N = 140) in de placebogroep (syncope en acute lymfatische leukemie) de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 0,49 (95%BI 0,05 tot 5,38).

In de EXPLORER-HCM staakten 2 (1,6%, N=123) patiënten in de mavacamten groep en 1 (0,8%, N=128) patiënt in de placebogroep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Voor het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 2,08 (95% BI 0,19 tot 22,66).

Er lijken geen aanwijzingen te zijn voor relevante verschillen tussen aficamten en mavacamten in het aantal stakers wegens ongunstige effecten. Echter, dit is onzeker vanwege de korte follow-up duur, het zeer lage aantal events en brede betrouwbaarheidsintervallen.

4.4.1 Overige overwegingen

Verdraagbaarheid op lange termijn

Langdurige behandeling met aficamten werd goed verdragen; 98% van de patiënten gebruikte de therapie nog bij data-cut-off. Zes patiënten (2%) staakten de behandeling voortijdig om uiteenlopende medische of organisatorische redenen. Vier van hen (1,4%) waren bij data-cut-off ook uit de studie; de overige twee voltooiden kort daarna het eindbezoek. Er traden geen sterfgevallen op.

De langetermijnnextensiestudies FOREST-HCM (aficamten) en MAVALTE (mavacamten) zijn primair opgezet om de veiligheid op lange termijn te evalueren. In deze extensie studies worden geen nieuwe of onverwachte veiligheidsrisico's gerapporteerd.

Hart-gerelateerde ongunstige effecten

In de EPAR is over ernstige cardiovasculaire events (MACE) het volgende opgenomen^[17]. MACE werd gedefinieerd volgens de EMA-definitie: als cardiovasculaire sterfte, hartstilstand, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardiinfarct en cardiovasculaire ziekenhuisopname. In de SEQUOIA-HCM-studie was de incidentie van MACE bij patiënten met HOCM laag en lager in de aficamten-groep (6 patiënten; 4,2%) dan in de placebogroep (8 patiënten; 5,7%). De door het zorginstituut berekende relatieve risico was 0,74 (95%BI 0,26 tot 2,08). De MACE betroffen voornamelijk cardiovasculaire ziekenhuisopnames en niet-fatale myocardiinfarcten en werden als geïsoleerde gebeurtenissen beschouwd. In beide behandelgroepen trad bij één patiënt een niet-fatale beroerte op; cardiovasculaire sterfte of hartstilstand werd niet waargenomen. Op basis van de huidige gegevens bestaan er geen aanwijzingen voor cardiovasculaire veiligheidszorgen, hoewel de aantallen te klein zijn om definitieve conclusies te trekken. Bij mavacamten werd ook een niet significant verschil in MACE gevonden (RR 1,74 (95%BI 0,42 tot 7,10)^[16].

Linkerventrikel ejectiefractie

Aficamten heeft een negatief effect op de LVEF omdat het de samentrekkingskracht van het hart verlaagd. In de SEQUOIA-HCM-studie hadden meer patiënten in de aficamten groep een LVEF ≤ 50% (3,5% vs. 0,7%). Dit kon worden toegeschreven aan de vlakke dosis-responsrelatie. Geen enkele patiënt in de aficamten-groep met een LVEF <50% had een onderbreking van de behandeling of een verergering van hartfalen. Verder weerspiegelt het terugkeren naar de uitgangswaarden van de linker ventriculaire uitstroomgradiënt, de symptomen en de LVEF na de wash-outperiode een snelle reversibiliteit van de farmacodynamische effecten. Omdat het effect op de LVEF gerelateerd is aan het werkingsmechanisme van aficamten en het effect reversibel is na staken van aficamten is er besloten dat patiënten met een LVEF ≤ 55% aficamten niet mogen starten of de dosis mogen verhogen en dat de dosering van aficamten moet worden ingesteld op geleide van zowel de LVOT-gradiënt als ook de LVEF. Ditzelfde geldt voor mavacamten^[16].

4.5 Ervaring

De ervaring met aficamten is weergegeven in tabel 3.

Aficamten heeft op 12 februari de handelsvergunning gekregen voor zijn eerste indicatie; te weten de behandeling van symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM bij volwassen patiënten. De ervaring met aficamten is daarom beperkt tot het klinisch onderzoeksprogramma. Voor mavacamten geldt dat het in 2023 geregistreerd is en sinds 1 juni 2024 in Nederland vergoed is. De ervaring met mavacamten is daarom ook beperkt.

Tabel 3: Ervaring met aficamten vergeleken met mavacamten

	aficamten	mavacamten
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	x
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

4.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Beide geneesmiddelen zijn geïndiceerd voor dezelfde patiëntpopulatie. De SmPC's tonen geen relevante verschillen in indicatie of contra-indicaties, maar wel verschillen in praktische gebruiksvoorwaarden, zoals genotypering en interactiewaarschuwingen. Hieronder wordt ingegaan op de verschillen tussen de mavacamten en aficamten.

Genetisch testen en wijze van toediening

Voor aficamten is voorafgaand aan de start van de behandeling geen farmacogenetische test vereist; de dosering wordt aangepast op basis van echocardiografische parameters, met een doseerbereik van 5 tot 20 mg eenmaal daags. Voor mavacamten daarentegen dient vooraf het CYP2C19-genotype te worden vastgesteld, aangezien startdosering, titratie en maximale dosering afhankelijk zijn van het metabole fenotype; het doseerbereik bedraagt 2,5 tot maximaal 15 mg.

Contra indicaties en interacties met andere geneesmiddelen

Voor beide middelen geldt dat er interacties zijn met enzyminductoren en enzymremmers. Voor aficamten geldt een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met sterke enzyminductoren. Contra-indicaties voor mavacamten zijn: gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder en onbepaald CYP2C19-fenotype, gelijktijdige behandeling met een combinatie van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer. Daarnaast is mavacamten gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor beide middelen geldt volgens de SmPC dat de behandeling niet mag worden gestart bij patiënten met een LVEF <55%. Voor aficamten worden daarbij waarschuwingen en voorzorgen beschreven met betrekking tot periodieke echocardiografische beoordeling van de linkerventrikelfunctie. Voor mavacamten vermeldt de SmPC aanvullend dat het geneesmiddel onderworpen is aan aanvullende monitoring.

Farmacokinetische eigenschappen

Voor aficamten is de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 75 tot 85 uur (ongeveer 3 tot 4 dagen). Voor mavacamten geldt bij patiënten met een normaal CYP2C19 metabolisme de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd 6 tot 9 dagen is. Bij patiënten met een CYP2C19 'poor metaboliser fenotype' kan de terminale eliminatiehalfwaardetijd oplopen tot ongeveer 23 dagen.

4.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van aficamten is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van aficamten vergeleken met mavacamten

	aficamten	mavacamten
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1x daags	1x daags

Aficamten en mavacamten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Patiënten nemen een capsule per dag. De capsule moet heel worden ingenomen met een glas water en met of zonder voedsel. Er is geen verschil in gebruiksgemak.

5 Eindbeoordeling

5.1 Bespreking relevante aspecten

Hieronder worden de relevante aspecten beschreven die van belang zijn voor de beoordeling of aficamten bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HOCM) die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis hiervan wordt een afweging gemaakt en een conclusie geformuleerd.

5.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Bij HOCM hebben patiënten een verdikte hartspier, wat kan leiden tot een obstructie van de uitstroom van de linkerkamer (LVOTO), waardoor bloed niet goed meer vanuit de linkerkamer in de grote lichaamsslagader wordt gepompt. Patiënten met HOCM worden in eerste instantie behandeld met een bètablokker en/of een non-dihydropyridine calciumantagonist. Wanneer behandeling hiermee niet mogelijk is of onvoldoende effect geeft, wordt een cardiale myosineremmer ingezet, zoals mavacamten. Aficamten is ook een cardiale myosineremmer en krijgt volgens de beroepsgroep dezelfde plaats in de behandeling als mavacamten.

Aficamten is geregistreerd voor de behandeling van symptomatische (New York Heart Association, NYHA-klasse II-III) HOCM bij volwassen patiënten. De indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding vraagt is smaller en komt overeen met de indicatie voor mavacamten, namelijk bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor een bètablokker en/ of een non-dihydropyridine calciumantagonist. De registratiehouder claimt gelijke waarde ten opzichte van mavacamten. Wij kunnen ons hierin vinden, omdat dit ook de plaats in de behandelrichtlijn is van CMI's.

5.1.2 *Werkingsmechanisme*

Aficamten is het tweede geneesmiddel dat werkt op de hartspier en dat ten opzichte van de huidige medicatie in theorie de ziekteprogressie zou kunnen tegengaan. Het werkingsmechanisme is vergelijkbaar, maar aficamten heeft een kortere halfwaardetijd dan mavacamten. Daardoor is de dosering van aficamten makkelijker aan te passen.

5.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

In dit rapport wordt aficamten vergeleken met mavacamten bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) HOCM die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er zijn twee meta-analyses uitgevoerd. Deze zijn meegenomen als ondersteunend bewijs, omdat zij niet volledig aansloten bij de PICO. Gezien de overlap in studieperiode tussen de fase 3 studies gaat het Zorginstituut akkoord met een naïeve indirecte vergelijking. In de fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde SEQUOIA-HCM-studie is de effectiviteit en veiligheid van aficamten onderzocht. De effectiviteit en veiligheid van mavacamten zijn ook onderzocht in een fase 3 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde EXPLORER-HCM-studie. Daarnaast zijn er twee openlabel extensiestudies meegenomen als ondersteunend bewijs. Voor aficamten zijn extensiedata beschikbaar tot 96 weken follow-up, terwijl voor mavacamten inmiddels langetermijngegevens tot 180 weken beschikbaar zijn.

5.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

Uit studies met aficamten en mavacamten blijkt dat behandeling van ten minste 24 weken respectievelijk 30 weken, vergeleken met placebo, leidt tot een groter effect op de inspanningscapaciteit (pVO₂max), het voorkomen van invasieve behandelingen en de kwaliteit

van leven. Daarnaast daalt bij gebruik van aficamten en mavacamten de NYHA-klasse, wat betekent dat de symptomen verminderen. Ook de LVOT-obstructie nam in de studies af.

De dubbelblinde, gerandomiseerde fase III-studies naar de effectiviteit van beide middelen kenmerken zich door een laag risico op bias, wat de betrouwbaarheid van de resultaten versterkt. De naïeve indirecte vergelijking laat geen klinisch relevante verschillen zien in het effect van beide geneesmiddelen op de genoemde uitkomsten. Het bijwerkingenprofiel van aficamten lijkt gunstig en verschilt enigszins van mavacamten, maar er lijken geen verschillen tussen aficamten en mavacamten in het optreden van ernstige ongunstige effecten. Hoewel numeriek minder patiënten de behandeling met aficamten staakten vanwege bijwerkingen dan met mavacamten, zijn de aantallen te klein om hieraan een klinisch relevant verschil te verbinden.

Zowel voor aficamten als voor mavacamten is na afronding van de fase III-registratiestudies een open-label extensiestudie uitgevoerd. Beide extensiestudies laten zien dat de in de gerandomiseerde studies waargenomen effecten behouden blijven bij langdurige behandeling, met een veiligheidsprofiel dat consistent is met de bekende farmacologische werking van cardiale myosineremmers. De LTE-studie van aficamten laat bovendien zien dat effecten op kwaliteit van leven aanhoudt.

De effectiviteit en veiligheid van aficamten op de lange termijn zijn niet vastgesteld. De beschikbare studies hadden een korte follow-up en beperkte patiëntaantallen, waardoor geen uitspraken gedaan kunnen worden over langetermijneffectiviteit, veiligheid of het effect op harde uitkomstmaten. Er is onzekerheid over de relatie tussen de gebruikte surrogaatuitkomstmaten en het optreden van cardiovasculaire sterfte en belangrijke hart-gerelateerde complicaties, zoals hartfalen, hartritmestoornissen en plotselinge hartdood. Mogelijke effectiviteits- of veiligheidseffecten kunnen zich pas bij langdurige follow-up openbaren. Daardoor kan niet worden geconcludeerd dat de waargenomen verbeteringen in inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven blijvend zijn of dat aficamten cardiovasculaire sterfte vermindert. Dit geldt eveneens voor mavacamten^[16].

5.1.5 Medische argumenten

Op dit moment is in Nederland ook behandeling mogelijk met mavacamten voor patiënten die falen op bètablokkers of non-dihydropyridine calciumantagonisten. Wanneer medicamenteuze behandeling onvoldoende effect heeft, kan worden overgegaan op een invasieve procedure waarbij door middel van myectomie of alcohol ablatie de verdikte hartspier wordt verminderd. Een tweede behandeloptie in het behandelsarsenaal bij deze patiënten kan wenselijk zijn vanuit medisch oogpunt, omdat de vervolgbehandeling een invasieve behandeling is.

Bij mavacamten moet vooraf genetisch onderzoek worden gedaan om de juiste dosering te bepalen. Dat maakt de start van de behandeling complexer. Bij aficamten is dit niet nodig, waardoor het middel eenvoudiger en sneller kan worden ingezet.

5.1.6 Overige argumenten

Bij de beoordeling van mavacamten achtte het Zorginstituut het vanwege de complexiteit van de behandeling met mavacamten en de grote onzekerheden met betrekking tot de lange termijn effectiviteit en veiligheid wel noodzakelijk dat er door de beroepsgroep gepast gebruik afspraken worden opgesteld om gepast en veilig gebruik van mavacamten te kunnen garanderen. Het Zorginstituut vindt dit ook belangrijk voor aficamten. De Nederlandse Werkgroep Hypertrofische Cardiomyopathie heeft een behandelprotocol opgesteld "Organisatie van Zorg en Behandeling van Patiënten met Hypertrofische Cardiomyopathie middels Myosine Inhibitoren in Nederland. Dit behandelprotocol wordt onderschreven door de werkgroep Hartfalen van de Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie". Daarin zijn startcriteria opgenomen en wordt de rol van het expertisenetwerk HCM beschreven. De beroepsgroep zal dit protocol updaten en aficamten hierin opnemen als aficamten beschikbaar komt voor vergoeding in Nederland. Voor

mavacamten zijn bijlage 2 voorwaarden opgesteld; deze voorwaarden worden ook geadviseerd voor aficamten.

5.1.7 *Afweging relevante aspecten*

Na behandeling met aficamten neemt de inspanningscapaciteit toe, wordt een invasievere behandeling mogelijk voorkomen en verbetert de kwaliteit van leven. Ook nemen de symptomen af. Voor patiënten met HOCM is ook behandeling met mavacamten mogelijk. De resultaten van deze behandeling zijn van vergelijkbare orde van grootte op deze uitkomsten. Er lijken geen verschillen tussen aficamten en mavacamten in het optreden van ernstige ongunstige effecten. Beide middelen werken op een vergelijkbare manier. Tegelijkertijd is er nog onvoldoende bekend over de langetermijneffectiviteit en -veiligheid, waardoor niet kan worden vastgesteld of cardiale sterfte wordt voorkomen. Voor de behandeling van HOCM-patiënten met CMI's is een behandelprotocol beschikbaar waarin aficamten door de beroepsgroep zal worden opgenomen indien vergoed. Samen met de bijlage 2 voorwaarden geeft dit het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat aficamten op passende wijze zal worden ingezet.

5.2 **Eindconclusie**

Aficamten voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatische (NYHA-klasse II-III) obstructieve hypertrofische cardiomyopathie die onvoldoende reageren op, of een contra-indicatie of intolerantie hebben voor, een bètablokker en/of een niet-dihydropyridine calciumantagonist. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van mavacamten.

6 Farmacotherapeutisch Kompas

6.1 Oud advies

nvt

6.2 Nieuw advies

Aficamten of mavacamten kunnen worden toegepast bij een volwassen patiënt met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie die onvoldoende heeft gereageerd op, of een contra-indicatie of intolerantie heeft voor een β -blokker en/of een non-dihydropyridine calciumantagonist. Deze middelen zorgen voor een statistisch significante verbetering van de inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven en een statistisch significante vermindering van de symptomen. Daarnaast hebben aficamten en mavacamten een klinisch relevant effect op het voorkomen van invasieve behandeling (septale reductietherapie). Vanwege de complexiteit van de behandeling en de onzekerheden over de langetermijneffectiviteit en -veiligheid, moeten de 'gepast gebruik' afspraken van de NVVC worden gehanteerd bij behandeling van een patiënt met aficamten en mavacamten.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2026 met de volgende zoektermen:

#	Zoekstrategie opdrachten	T	O
P AND I AND C			
1	("Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Mesh] OR (cardiomyopath* AND hypertroph*)) AND ("aficamten" [Supplementary Concept] OR aficamten OR CK-3773274 OR Myqorzo) AND ("MYK-461" [Supplementary Concept] OR MYK-461 OR mavacamten OR Camzyos OR SAR-439152)	88	n.v.t.
Standard filters			
2	#1 AND (english[lang] OR dutch[lang]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT humans[mh]) NOT (Publication Components[pt] OR Case Reports[pt] OR Clinical Conference[pt])	79	n.v.t.
SR, MA, RCT, CT, Guideline, Observational, Cohort, Cost Effectiveness			
3	#2 AND ((Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR (meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]))) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT[tiab] OR RCTS[tiab] OR randomi*[tiab] OR placebo*[tiab] OR ((single*[tiab] OR double*[tiab] OR triple*[tiab] OR treble*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab]))) OR (Clinical Trial[pt]) OR (Practice Guideline[mh] OR Guideline[mh]) OR ("Observational Study"[pt] OR ((nonexperimental*[tiab] OR non-experimental*[tiab] OR observation*[tiab]) AND (stud*[tiab]))) OR ("Cohort Studies"[mh] OR Cohort Studies[pt] OR "Follow-Up Studies"[mh] OR Follow-Up Studies[pt] OR "Longitudinal Studies"[mh] OR Longitudinal Studies[pt] OR "Prospective Studies"[mh] OR Prospective Studies[pt] OR "Retrospective Studies"[mh] OR Retrospective Studies[pt] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]) OR (Cost-Effectiveness Analysis[mh] OR Cost-Benefit Analysis[mh] OR cost effectiveness[tiab] OR cost effectiveness analysis[tiab] OR cost effectiveness ratio[tiab] OR cost efficiency analysis[tiab] OR cost-effectiveness analysis[tiab] OR cost utilit*[tiab]))	47	n.v.t.
Totaal		47	n.v.t.

Tabel 1.b. Overzicht zoekopdracht | 2026-5-06

Gezochte databanken: PubMed. Afkortingen tabel: nummer uitgevoerd zoekopdracht (#), aantal treffer per query (T), treffers na ontdubbelen voor de screening (O).

Sub-Folder: \A_Databanken

#	Zoekstrategie opdrachten	T	O
P AND I AND C			
4	("Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Mesh] OR (cardiomyopath* AND hypertroph*)) AND ("aficamten" [Supplementary Concept] OR aficamten OR CK-3773274 OR Myqorzo OR "MYK-461" [Supplementary Concept] OR MYK-461 OR mavacamten OR Camzyos OR SAR-439152)	559	n.v.t.
Standard filters			
5	#1 AND (english[lang] OR dutch[lang]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT humans[mh]) NOT (Publication Components[pt] OR Case Reports[pt] OR Clinical Conference[pt])	429	n.v.t.
SR, MA, RCT, CT, Guideline, Observational, Cohort, Cost Effectiveness			
6	#2 AND ((Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR (meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]))) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR (RCT[tiab] OR RCTS[tiab] OR randomi*[tiab] OR placebo*[tiab] OR ((single*[tiab] OR double*[tiab] OR triple*[tiab] OR treble*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])))) OR (Clinical Trial[pt]) OR (Practice Guideline[mh] OR Guideline[mh]) OR ("Observational Study"[pt] OR ((nonexperimental*[tiab] OR non-experimental*[tiab] OR observation*[tiab]) AND (stud*[tiab]))) OR ("Cohort Studies"[mh] OR Cohort Studies[pt] OR "Follow-Up Studies"[mh] OR Follow-Up Studies[pt] OR "Longitudinal Studies"[mh] OR Longitudinal Studies[pt] OR "Prospective Studies"[mh] OR Prospective Studies[pt] OR "Retrospective Studies"[mh] OR Retrospective Studies[pt] OR cohort[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]) OR (Cost-Effectiveness Analysis[mh] OR Cost-Benefit Analysis[mh] OR cost effectiveness[tiab] OR cost effectiveness analysis[tiab] OR cost effectiveness ratio[tiab] OR cost efficiency analysis[tiab] OR cost-effectiveness analysis[tiab] OR cost utilit*[tiab])) NOT #3	164	n.v.t.
Totaal		164	n.v.t.

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
SEQUOIA-HCM	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 24 weken	282 Aficamten: 142 placebo:140	Patiënten (18-85 jaar) met een klinische diagnose HOCM, gedefinieerd als linkerventrikel hypertrofie met een maximale dikte van de linkerkamerwand van > 15 mm in afwezigheid van andere oorzaken van hypertrofie (of ≥ 13 mm bij familiale HCM), een LVOT-gradiënt van ≥ 30 mmHg in rust en ≥ 50 mmHg na Valsalva-manoeuvre, een LVEF $\geq 60\%$ en NYHA-klasse II of III. Achtergrondmedicatie voor HOCM moest stabiel zijn voorafgaand aan inclusie.	Aficamten: 1dd 5mg, 10 mg, 15 mg of 20 mg. placebo	Primair: pVO2 Secundair: kwaliteit van leven (KCCQ-CSS), verandering in NYHA-klasse, rust en geprovoceerde LVOT-G, voorkomen van LVOT-G < 30 mm Hg, duur van in aanmerking komen voor SRT, Veiligheid: AEs
FOREST-HCM	Fase II/III, open-label extensie studie, geplande FU: 5 jaar Follow-up Tower-Rader et al. mediane follow-up: 51,6 weken (IQR 41,5–70,8), resultaten gerapporteerd tot 96 weken	296	Patiënten die eerder REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM of MAPLE-HCM voltooiden.	Interventie: aficamten; geen comparator (OLE) (N = 296 waarvan 222 uit SEQUOIA)	Primaire: Veiligheid en tolerantie (TEAEs, LVEF <50%) Secundair: Verandering in LVOT-gradiënt (rust en Valsalva), in aanmerking komen voor SRT, NYHA functionele klasse verbetering, KCCQ-CSS.
EXPLORER-HCM	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 30 weken	251 Mavacamten: 123 Placebo: 128	Patiënten ≥ 18 jaar met HOCM. Patiënten hadden onverklaarbare linkerkamer hypertrofie met een maximale dikte van linkerkamerwand ≥ 15 mm (≥ 13 mm bij erfelijke HCM), een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning, een LVEF $\geq 55\%$ en NYHA-klasse II of III.	Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg. Placebo	Primair: Percentage respons (een toename van pVO2max $\geq 1,5$ ml/kg/min en NYHA-klasse verlaging ≥ 1 of een toename van pVO2max $\geq 3,0$ ml/kg/min en geen verslechtering van NYHA-klasse)

					Secundair: Inspanningscapaciteit (pVO2max), kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) en veiligheid
VALOR-HCM	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase III studie FU: 16 weken Rollover extensiestudie bestaande uit twee fasen: Dosisblinde fase: 16 weken Open-label fase: 24 weken Totale FU (dubbelblind + extensie): 56 weken	112 Mavacamten: 56 Placebo: 56	Patiënten ≥ 18 jaar met HOCM. Patiënten hadden onverklaarbare linkerkamer hypertrofie met een maximale dikte van linkerkamerwand ≥15 mm (≥13 mm bij erfelijke HCM), een LVOT-gradiënt ≥ 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning, een LVEF ≥ 60% en NYHA-klasse III of IV met (bijna) syncope na inspanning. Patiënten moesten dyspnoe of pijn op de borst hebben ondanks het gebruik van bètablokkers, calciumantagonisten en/of disopyramide in de maximaal tolereerbare dosering. Patiënten moesten daarnaast voldoen aan de criteria voor septale reductietherapie (SRT) en moesten bereid zijn om een SRT te ondergaan.	Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg. ` Placebo	Primair: Voorkomen van SRT (percentage patiënten die voldoet aan criteria voor SRT [LVOT ≥ 50 mmHg in rust, na de Valsalva manoeuvre en na inspanning en NYHA-klasse III of NYHA II met syncope na inspanning] of die SRT heeft ondergaan) Secundair: Kwaliteit van leven (KCCQ-CSS score) en veiligheid
MAVA-LTE	Dosisblinde, enkelarmige, multicenter fase II/III extensiestudie geplande FU: 5 jaar Follow-up interimanalyse (Rader et al.): mediane follow-up 62,3 weken; resultaten gerapporteerd tot 84 weken Follow-up meest recente publicatie (Garcia-Pavia et al.): mediane follow-up 166,1 weken; resultaten gerapporteerd tot 180 weken	275 HOCM: 231 HNCM: 44	Patiënten die eerder meededen aan de EXPLORER-HCM en de MAVERICK-HCM studie. Dit waren volwassenen patiënten met HOCM en HNCM.	Mavacamten: 1 dd 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg.	Werkzaamheid en veiligheid (Lange termijn)

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
nvt	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[40]	2025	Samenvatting van de productkenmerken aficamten
EMA / CBG ^[17]	2025	European Public Assessment Report (EPAR) aficamten
EMA / CBG ^[41]	2023	Samenvatting van de productkenmerken mavacamten
EMA / CBG ^[14]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) mavacamten
Vereniging Klinische Genetica Nederland, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde ^[1]	2021	Richtlijn Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM)
ESC-richtlijn ^[15]	2023	Richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC)

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	SEQUOIA ^[42]		EXPLORER ^[29]	
	Aficamten (n = 142)	Placebo (n = 140)	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Leeftijd, jaren	59,2 (12,6)	59,0 (13,3)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Vrouwelijk geslacht, n (%)	56 (39,4)	59 (42,1)	57 (46)	45 (35)
Ras, n (%)				
Kaukasisch	108 (76,1)	115 (82,1)	115 (93)	114 (89)
Aziatisch	29 (20,4)	25 (17,9)	4 (3)	2 (2)
Zwart	3 (2,1)	0	1 (1)	5 (4)
Andere	2 (1,4)	0	3 (2)	6 (5)
Geografische regio				
Noord-Amerika	49 (34,5)	45 (32,1)	53 (43)	55(43)
China	24 (16,9)	22 (15,7)		
Europa of Israël	69 (48,6)	73 (52,1)	33(27)*	32 (26)*
Anders			37 (30)	41(32)
Medische geschiedenis				
Hypertensie	75 (52,8)	70 (50,0)	57 (46)	53 (41)
Familiale geschiedenis of gekende genmutatie	47 (33,1)	44 (31,4)	33 (27)#	36 (28)#
Familiale geschiedenis van HCM	41 (28,9)	34 (24,3)	33 (27)	36 (28)
Pathogene sarcomeermutatie	24 (16,9)	25 (17,9)	n.b.	n.b

(Paroxysmale) atriumfibrillatie	21 (14,8)	20 (14,3)	12 (10)	23 (18)
Coronaire hartziekte	19 (13,4)	16 (11,4)	12 (10)	6 (5)
Diabetes	14 (9,9)	9 (6,4)	6 (5)	7 (6)
Permanent atriumfibrillatie	2 (1,4)	1 (0,7)		
Achtergrond behandeling HCM				
Bètablokker	86 (60,6)	87 (62,1)	94 (76)	95 (74)
Calcium-kanaalblokker	45 (31,7)	36 (25,7)	25 (20)	17 (13)
Disopyramide	16 (11,3)	21 (21,4)	0@	0@
Geen	19 (13,4)	22 (15,7)		
ICD	22 (15,5)	17 (12,1)	27 (22)	29 (23)
KCCQ-CSS score	76 (18)	74 (18)	71,1 (16,33)	70,6 (19,08)
NYHA functionele klasse				
Klasse II	108 (76,1)	106 (75,7)	88 (72)	95 (74)
Klasse III	34 (23,9)	33 (23,6)	35 (28)	33 (26)
Klasse IV	0 (0,0)	1 (0,7)	0	0
NT-proBNP, mediaan (IQR), pg/mL	818 (377-1630)	692 (335-1795)	784 (373-1759)	648 (354-1360)
In aanmerking komen voor SRT (n (%))	32 (22,5%)	29 (20,7%)	Nb\$	Nb\$
Echocardiografische variabelen				
Valsalva LVOT-gradiënt, mmHg, gemiddelde (SD)	82,9 (32)	83,3 (32,7)	72 (32)	74 (32)
Rust LVOT-gradiënt, mmHg, gemiddelde (SD)	54,8 (27)	55,3 (32,1)	52 (29)	51 (32)

LVEF, %, gemiddelde (SD)	74,8 (5,5)	74,8 (6,3)	74 (6)	74 (6)
Maximale LV-wanddikte, mm, gemiddelde (SD)	20,7 (3,0)	21,0 (3,0)	20 (4)	20 (3)

*Spanje of Polen; # alleen familiegeschiedenis; @ disopyramide was een exclusie criterium; \$ SRT-geschiktheid werd niet gerapporteerd in de baseline-karakteristieken van EXPLORER-HCM; patiënten met geplande of recente SRT waren uitgesloten.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
EXPLORER-HCM	+	+	+	+	+	+	+
SEQUOIA-HCM	+	+	+	+	+	+	+
VALOR-HCM	+	+	+	+	+	+	+

Literatuur

1. Richtlijn Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM). 2021. Geraadpleegd op 22-04-2026 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hypertrofische_cardiomyopathie_hcm/indicaties_voor_dna-diagnostiek_naar_hcm.html.
2. Hassink RJ GM, Marcelis C, et al. Hypertrofische cardiomyopathie: van diagnostiek naar preventie. . Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:3.
3. Dockum WG DP, van Rossum AC, et al. Hypertrofische cardiomyopathie: een genetisch overdraagbare hartziekte. . Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146:7.
4. Trivedi DV, Adhikari AS, Sarkar SS, Ruppel KM, Spudich JA. Hypertrophic cardiomyopathy and the myosin mesa: viewing an old disease in a new light. Biophys Rev. 2018;10(1):27-48.
5. Ommen SR MS, Burke MA, et al. AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. . Circulation 2020(142).
6. NVVC. Hartwijzer: cardiomyopathie. geraadpleegd 22-4-2026 via; <https://www.hartwijzer.nl/cardiomyopathie>.
7. Patientenvereniging aangeboren hartafwijkingen. Hypertrofe Cardiomyopathie (HOCM). Geraadpleegd op 22-4-2026 via <https://aangeborenhartafwijking.nl/hartafwijkingen/hypertrofe-cardiomyopathie-hocm/>.
8. Hypertrofische cardiomyopathie. Geraadpleegd op 22-04-2026 via <https://www.patienteninformatietool.nl/hypertrofische-cardiomyopathie/>.
9. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79.
10. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Boston Massachusetts: Brown & Co, 1994. .
11. Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, Saberi S, Brookes E, Reaney M. Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life. J Patient Rep Outcomes. 2020;4(1):102.
12. Shore S, Ervin C, Kosa K, Fehnel S, Salberg L, Butzner M, et al. Qualitative interview study of patient-reported symptoms, impacts and treatment goals of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. BMJ Open. 2024;14(9):e081323.
13. 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):51-8.
14. European Medicines Agency mavacamten EPAR 2023. Geraadpleegd op 22-4-2026 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf. .
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626.
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies mavacamten (Camzyos(R)) voor symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. 2024. beschikbaar via: file:///C:/Users/ZAL/Downloads/Advies+-+vergoed+mavacamten+(Camzyos%C2%AE)+voor+de+behandeling+van+een+bepaalde+hartspierziekte%20(6).pdf.
17. European Medicines Agency aficamten EPAR 2025. Geraadpleegd op 22-4-2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myqorzo>.
18. van Driel B AF, de Boer RA, et al. Hypertrofische cardiomyopathie. . Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163: D2790.
19. Cowie MR, Filippatos GS, Alonso Garcia MLA, Anker SD, Baczynska A, Bloomfield DM, et al. New medicinal products for chronic heart failure: advances in clinical trial design and efficacy assessment. Eur J Heart Fail. 2017;19(6):718-27.

20. Mikic L, Ristic A, Markovic Nikolic N, Tesic M, Jakovljevic DG, Arena R, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7).
21. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):26-36.
22. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, Caleshu C, Pavlovic A, Homburger J, et al. Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. *JACC Heart Fail*. 2015;3(5):408-18.
23. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1022-31.
24. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414.
25. DeVries JH, Irs A, Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3492-4.
26. Nassif M, Fine JT, Dolan C, Reaney M, Addepalli P, Allen VD, et al. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2022;10(8):531-9.
27. 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(5):1245-55.
28. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2379-90.
29. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
30. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. 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):2467-75.
31. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108.
32. Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):968-77.
33. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation*. 2023;147(11):850-63.
34. Tower-Rader A, Masri A, Nassif ME, Abraham TP, Barriales-Villa R, Choudhury L, et al. Aficamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the FOREST-HCM long-term study. *Eur Heart J*. 2026.
35. Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, Barriales-Villa R, Elliott PM, Nassif ME, et al. Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 48-Week Results From FOREST-HCM. *JACC Heart Fail*. 2025;13(8):102496.
36. Rader F, Oręziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):164-77.
37. Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024;45(47):5071-83.
38. Ezenna C, Krishna MM, Joseph M, Pereira V, Nadeem S, Valania G, et al. The Efficacy and Safety of Cardiac Myosin Inhibitors Versus Placebo in Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*. 2025;241:52-60.
39. Fahim M, Eldawud D, Wahadneh O, Wang R, Gorantla A, Sharma N, et al. Mavacamten and Aficamten in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Cardiol*. 2026;265:50-6.
40. European Medicines Agency aficamten SmPC 2025. Geraadpleegd op 24 april 2026 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/myqorzo-epar-product-information_nl.pdf.

41. European Medicines Agency mavacamten SmPC juni 2025. Geraadpleegd op 24 april 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>.
42. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024;390(20):1849-61.