

Recommandations du RNP GX pour l'examen pharmacogénétique (génotypage *CYP2C19*) accompagnant l'instauration d'un traitement par Mavacamten (CAMZYOS®)

Recommandations flash éditées par le groupe de travail "mavacamten" du RNP GX
Diffusion le 24 novembre 2023 au nom du RNP GX (Recommandations intégrales à paraître en 2024)

Contexte

Le mavacamten est métabolisé au niveau hépatique par le **cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)** et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, son métabolisme fait intervenir principalement le CYP3A4. La réalisation du génotypage *CYP2C19* permet de réduire la dose de mavacamten chez les métaboliseurs lents en début de traitement et de définir celle à ne pas dépasser en cours de traitement. Sans cette adaptation posologique, prévue dans le RCP du médicament [1], la dose de mavacamten sera plafonnée pour éviter aux patients présentant un métabolisme lent CYP2C19 d'être confrontés à une exposition accrue au mavacamten (aire sous la courbe des concentrations sanguines x 3 avec ½ vie x 4), majorant le risque de dysfonctionnement systolique comparativement aux autres profils de métaboliseurs.

Indication de l'analyse

Personnalisation de la dose initiale (2,5 ou 5 mg/j) et maximale journalière (5 ou 15 mg/j) de mavacamten dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique de l'adulte [1]

Modalités pratiques de réalisation de l'analyse

- Prélèvement sanguin sur tube **EDTA** assorti d'un consentement pour analyse génétique et d'une attestation de consultation (acheminement à température ambiante possible en < 48h sinon à +4°C)
- Recherche des variants les plus communément associés à un phénotype de métabolisme lent :
Variant de l'allèle *CYP2C192** : rs4244285
Variant de l'allèle *CYP2C193** : rs4986893
- Délai de réalisation indicatif : une à trois semaines
- Niveau de recommandation de l'analyse selon le RNP GX [2] : **TEST INDISPENSABLE**

Adaptation posologique en fonction du résultat de l'analyse

- **Métaboliseurs lents du *CYP2C19* (*CYP2C19**2/*2; *3/*3; *2/*3)** :
Dose initiale recommandée par voie orale = 2,5 mg/j
Dose maximale = 5 mg/j
- **Tout autre statut métabolique du *CYP2C19*** :
Dose initiale recommandée par voie orale = 5 mg/j
Dose maximale = 15 mg/j
- **En attente de réalisation de l'analyse** (statut phénotypique du *CYP2C19* non encore déterminé) :
Dose initiale recommandée par voie orale = 2,5 mg/j
Dose maximale 5 mg/j, jusqu'à la réalisation de l'analyse

NB: des adaptations posologiques pouvant aller de la réduction de dose à la contre-indication du médicament seront à envisager pour les situations d'interactions médicamenteuses ou liées aux habitudes de vie (Cf Rubrique 4.5 du RCP, Tableau 2).*

*https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf.

