

## **Décision n°2023.0329/DC/SEM du 21 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité CAMZYOS**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 septembre 2023.

- Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
- Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
- Vu le règlement intérieur du collège ;
- Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
- Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité CAMZYOS ;
- Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BMS pour la spécialité CAMZYOS, reçue le 22 juin 2023 ;
- Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
- Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 30 juin 2023 au demandeur ;
- Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 septembre 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament CAMZYOS, dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BMS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, car la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo), dont la prévalence estimée est de 0,2 % (1/500 adultes), peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire et constitue l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans. Les autres complications comportent l'évolution vers l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme supra-ventriculaires et l'accident vasculaire cérébral.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où, à ce jour, chez les patients ayant des symptômes de CMHo persistants malgré un traitement de fond optimisé par bêta-bloquant, vérapamil et/ou disopyramide, seuls des traitements alternatifs non médicamenteux peuvent être proposés pour lever l'obstruction comme l'intervention chirurgicale de myomectomie ou bien l'alcoolisation d'artère coronaire septale qui sont des techniques ablatives associées à une morbi-mortalité non négligeable.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant. C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel sur l'amélioration de la capacité physique et des symptômes, sur la réduction du recours aux thérapies de réduction septale et sur la qualité de vie des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond de la CMHo. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**CAMZYOS**  
**2.5 mg – 5 mg – 10 mg – 15 mg (boîte de 28 gélules)**

du laboratoire BMS

dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 septembre 2023.

Pour le collège :  
*La présidente de séance,*  
P<sup>r</sup> Anne-Claude CREMIEUX  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

mavacamten

**CAMZYOS 2,5 mg, 5 mg, 10  
mg et 15 mg**

gélule

Accès précoce post-AMM

**Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023**

- **Cardiomyopathie hypertrophique obstructive**
- **Adulte**

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

## Synthèse

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo. »

### Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante** car la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo), dont la prévalence estimée est de 0,2 % (1/500 adultes), peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire et constitue l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans. Les autres complications comportent l'évolution vers l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme supra-ventriculaires et l'accident vasculaire cérébral.

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée** dans la mesure où, à ce jour, chez les patients ayant des symptômes de CMHo persistants malgré un traitement de fond optimisé par bêta-bloquant, vérapamil et/ou disopyramide, seuls des traitements alternatifs non médicamenteux peuvent être proposés pour lever l'obstruction comme l'intervention chirurgicale de myomectomie ou bien l'alcoolisation d'artère coronaire septale qui sont des techniques ablatives associées à une morbi-mortalité non négligeable.

**La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.** Le retard à la mise en place du traitement de l'obstruction expose au prolongement des symptômes qui sont associés à une aggravation du pronostic de la CMHo. La persistance des symptômes aboutit au déconditionnement progressif du patient à l'effort, facteur de dégradation de la qualité de vie et d'hospitalisations. Par ailleurs, la persistance de l'obstruction est source de remodelage ventriculaire favorisant l'insuffisance cardiaque.

**CAMZYOS (mavacamten) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg, gélule, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :**

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel sur l'amélioration de la capacité physique et des symptômes, sur la réduction du recours aux thérapies de réduction septale et sur la qualité de vie des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond de la CMHo ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Étude EXPLORER-HCM (MYK-461-005)	9
3.2.2 Étude VALOR-HCM (MYK-461-017)	13
3.3 Qualité de vie	16
3.4 Profil de tolérance	17
3.5 Données d'utilisation	19
3.6 Modification du parcours de soins	19
3.7 Programme d'études	19
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>	<b>22</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	22
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5 Recommandations	22

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<b>mavacamten (code ATC : C01EB24)</b> CAMZYOS 2,5 mg gélule – Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 302 763 3 4) CAMZYOS 5 mg gélule – Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 302 763 5 8) CAMZYOS 10 mg gélule – Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 302 763 8 9) CAMZYOS 15 mg gélule – Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 302 764 0 2)
<b>Laboratoire</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB (Exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> : « traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo. »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 26/06/2023 (procédure centralisée) <b>Il est à noter que l'indication de l'AMM est plus large que le périmètre de l'indication concerné par la demande d'accès précoce post-AMM</b> : « CAMZYOS est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, <i>New York Heart Association</i> ). » Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en cardiologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)  Statut de ' <i>breakthrough therapy</i> ' octroyé par la FDA en 2020.
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de cardiomyopathie. L'intervalle de dose est compris entre 2,5 mg et 15 mg (soit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg). La bioéquivalence entre les dosages n'a pas été confirmée par une étude de bioéquivalence chez l'homme ; par conséquent, l'utilisation de plusieurs gélules pour atteindre une dose prescrite est interdite et une seule gélule au dosage approprié doit être utilisée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit du premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs, allostériques et réversibles de la myosine cardiaque.
<b>Mécanisme d'action</b>	Le mavacamten module le nombre de têtes de myosine qui peuvent entrer dans un état générateur d'énergie, réduisant ainsi (ou, dans le cas de la CMH, normalisant) la probabilité de formation de ponts croisés systoliques et

	diastoliques résiduels générateurs de force. Le mavacamten fait également évoluer la population globale de têtes de myosine dans un état super relaxé, économe en énergie, mais dans lequel elles restent mobilisables. La formation excessive de ponts croisés et le dérèglement de l'état super relaxé de la myosine sont des caractéristiques mécanistiques de la CMH, qui peuvent entraîner une hypercontractilité, une relaxation altérée, une consommation d'énergie excessive et une contrainte sur la paroi myocardique. Chez les patients atteints d'une CMH, l'inhibition de la myosine cardiaque par le mavacamten normalise la contractilité, réduit l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) et améliore les pressions de remplissage cardiaque.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en Europe : CAMZYOS (mavacamten) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Belgique et une demande d'évaluation est en cours en Allemagne, en Espagne et en Italie.</li> <li>– aux Etats-Unis : CAMZYOS (mavacamten) est pris en charge dans une indication similaire à celle de l'AMM européenne.</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	Sans objet.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Sans objet.
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 6 septembre 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 6 septembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical<sup>1</sup>

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie myocardique primitive ou idiopathique liée à une désorganisation des fibres musculaires pouvant revêtir plusieurs aspects cliniques et anatomiques. Elle est caractérisée par un épaississement anormal des parois du cœur, essentiellement le ventricule gauche, prédominant le plus souvent au niveau du septum interventriculaire, sans cause clinique décelable (pas d'HTA sévère, de sténose aortique serrée, de maladie de surcharge...).

Les principales étiologies qui concernent la CMH sarcomérique (par mutation d'un gène du sarcomère) représentent 30 à 60 % des patients, 25 à 30 % sont de cause inconnue et 5 à 10 % sont de causes génétiques ou non génétiques regroupant des maladies métaboliques, les cardiomyopathies mitochondriales, les maladies neuromusculaires, les syndromes malformatifs, les cardiopathies infiltratives (amylose), les cardiopathies endocriniennes et des cardiopathies secondaires à des thérapeutiques du type ciclosporine, hydroxychloroquine, ou stéroïde.

<sup>1</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Cardiomyopathie Hypertrophique. Septembre 2021 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole\\_national\\_de\\_diagnostic\\_et\\_de\\_soins\\_cmh\\_cardiogen\\_n\\_mansencal\\_p\\_charron.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_cmh_cardiogen_n_mansencal_p_charron.pdf)

La CMH s'accompagne inconstamment d'une obstruction à l'éjection du ventricule gauche. La plupart des patients n'ont pas d'obstruction dans les conditions basales, mais peuvent la développer après une manœuvre de Valsalva ou une extrasystole ventriculaire, lors ou immédiatement au décours d'une épreuve d'effort. Une obstruction spontanée ou provoquée peut être mise en évidence chez 70 % des patients avec une CMH génétique<sup>2,3</sup>. Une obstruction spontanée définie par un gradient > 30 mmHg au repos est présente chez 25 % à 30 % des patients et constitue un facteur prédictif indépendant et puissant de progression des symptômes, de survenue d'insuffisance cardiaque et de mort subite<sup>3</sup>. Ainsi, les données thérapeutiques actuelles ciblent les patients avec un obstacle sous-aortique et qui sont souvent symptomatiques.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Les signes d'appel de cette maladie dans sa forme typique (adolescent, adulte jeune) sont représentés par des symptômes (dyspnée d'effort, douleurs thoraciques, malaises lipothymiques, syncope, palpitations), la découverte d'un souffle cardiaque systolique et/ou des anomalies électrocardiographiques.

L'évaluation pronostique est essentielle et reste difficile. Cette maladie peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire et constitue l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans. Les autres complications comportent l'évolution vers l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme supra-ventriculaires et l'accident vasculaire cérébral.

### **Épidémiologie**

La prévalence estimée de la CMH est de 0,2 % (1/500 adultes) et son incidence est de l'ordre de 5 pour 100 000 personnes-années. La CMH est observable dans toutes les classes d'âge ; la prévalence et l'incidence sont plus grandes chez les hommes que chez les femmes.

## **2.2 Prise en charge actuelle**

En France, la stratégie thérapeutique de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est décrite dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS 2021<sup>1</sup>) qui se fonde notamment sur les recommandations américaines de l'*American Heart Association/ American College of Cardiology* (AHA/ACC) publiée en 2020<sup>4</sup> et sur les recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) qui ont été actualisées en 2023<sup>5</sup>.

Selon le PNDS 2021, la plupart des patients ayant une CMH n'ont pas ou peu de symptômes, et ne requièrent pas de traitement. **Seuls les patients symptomatiques doivent recevoir un traitement** (un traitement médicamenteux est à discuter au cas par cas chez un patient asymptomatique et porteur d'une obstruction intraventriculaire gauche importante). **Les médicaments recommandés actuellement dans la CMH sont non spécifiques (ils sont utilisés pour leurs propriétés inotropes négatives et anti-adrénergiques) et le niveau de preuve de leur efficacité dans cette pathologie est faible.**

**Le traitement médical en cas de symptômes repose en 1<sup>ère</sup> intention sur l'utilisation des bêta-bloquants (à l'exception du sotalol).** Des doses élevées sont souvent nécessaires pour obtenir l'amélioration des symptômes. À ce jour, en France, trois molécules de bêta-bloquants (propranolol,

2 Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1253-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6. Epub 2016 Nov 30. Erratum in: *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1194. PMID: 27912983.

3 Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003 Jan 23;348(4):295-303. doi: 10.1056/NEJMoa021332. PMID: 12540642.

4 Ommen SR, Mital S, Burke MA et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e533-e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215938.

5 Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR and ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25:ehad194. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. Epub ahead of print. PMID: 37622657.

nadolol et pindolol) disposent d'une AMM et sont disponibles dans le traitement des signes fonctionnels de la CMHo.

Chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés, l'inhibiteur calcique vérapamil peut être proposé (utilisation hors AMM) ; toutefois, sa propriété vasodilatatrice peut aggraver le gradient intraventriculaire gauche, en particulier chez les insuffisants cardiaques chez lesquels il est contre-indiqué. Les dérivés des dihydropyridines ne sont pas recommandés car ils ont un effet trop vasodilatateur et peuvent exacerber le gradient intraventriculaire.

Chez les patients ayant des symptômes persistants malgré un traitement par bêta-bloquant ou vérapamil, les recommandations préconisent en seconde intention l'ajout du disopyramide (hors AMM) en bithérapie avec un bêta-bloquant. Il est à noter que l'usage du disopyramide est limité par ses effets anticholinergiques et doit être évité en cas de glaucome, d'adénome de la prostate et chez les patients prenant d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT tels que l'amiodarone et le sotalol<sup>5</sup>. Par ailleurs, dans son avis du 16 septembre 2020<sup>6</sup>, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement (SMR insuffisant) concernant les spécialités à base de disopyramide dans l'ensemble de leurs indications AMM du fait de la faible quantité d'effet du disopyramide et de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques).

**Lorsque le traitement médicamenteux est insuffisant, la chirurgie cardiaque (myotomie-myectomie) ou l'alcoolisation septale sont proposées mais la morbi-mortalité de l'ensemble de ces techniques ablatives n'est toutefois pas négligeable.** Le traitement chirurgical, consistant à la résection de l'hypertrophie myocardique, n'est indiqué que chez les patients restants symptomatiques (classes III et IV de la NYHA) malgré un traitement médical optimal et pour lesquels le gradient intraventriculaire reste supérieur à 50 mm Hg. L'alcoolisation septale intracoronaire est devenue une alternative à la chirurgie pour réduire l'obstacle intraventriculaire et supprimer le gradient, mais il s'agit d'une technique réservée à des centres hautement spécialisés. L'implantation d'un stimulateur cardiaque peut être proposée soit chez des patients ayant des troubles de conduction, soit chez certains patients rebelles à tout traitement médical avec un gradient intraventriculaire gauche important.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de CAMZYOS (mavacamten) sont les traitements utilisés dans la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, *New York Heart Association*) persistants sous traitement de fond de la CMHo.

#### ➔ Traitements médicamenteux

Chez les patients ayant des symptômes de CMHo persistants malgré un traitement de fond par bêta-bloquant, vérapamil et/ou disopyramide ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces traitements, le PNDS 2021<sup>7</sup> préconise le recours à des traitements alternatifs non médicamenteux. Par ailleurs, les nouvelles recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*) publiées en août 2023 positionnent le mavacamten en traitement de seconde intention qui doit être envisagée lorsqu'un traitement de fond optimisé par bêtabloquants, inhibiteurs calciques et/ou disopyramide est inefficace ou mal toléré<sup>8</sup>. **Ainsi, à ce jour, aucun traitement médicamenteux ne peut être considéré comme**

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité RYTHMODAN en date du 16/09/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18420\\_RYTHMODAN\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT16311&18420.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18420_RYTHMODAN_PIC_REEV_AvisDef_CT16311&18420.pdf)

<sup>7</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Cardiomyopathie Hypertrophique. Septembre 2021 : [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/CardiomyopathieHypertrophique\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA217569.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/CardiomyopathieHypertrophique_FR_fr_EMG_ORPHA217569.pdf)

<sup>8</sup> Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR and ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad194. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. Epub ahead of print. PMID: 37622657.

un CCP de CAMZYOS (mavacamten) dans le périmètre de l'évaluation de cet accès précoce post-AMM.

### → Traitements non-médicamenteux

Lorsque les symptômes sont insuffisamment contrôlés par les médicaments, et lorsqu'il existe une obstruction (CMH obstructive), des traitements alternatifs non médicamenteux peuvent être proposés pour lever l'obstruction comme l'intervention chirurgicale de myomectomie (retrait d'une partie du muscle hypertrophié), ou bien l'alcoolisation d'artère coronaire septale (injection d'alcool dans une petite artère du cœur qui a pour but d'amincir la paroi épaissie par une destruction localisée), ou parfois la pose d'un stimulateur cardiaque (pacemaker implanté sous la peau, avec un réglage particulier pour chaque patient et habituellement sous contrôle de l'échographie). **Néanmoins, ces techniques ablatives ou d'implantation d'un stimulateur cardiaque sont associées à une morbi-mortalité non négligeable.**

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces, bien tolérés et qui permettraient de limiter le recours à des procédures invasives dans les formes sévères de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) non contrôlées par un traitement de fond optimisé.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'accès précoce post-AMM de CAMZYOS (mavacamten) dans l'indication du présent avis repose sur les études suivantes :

- **l'étude EXPLORER-HCM (MYK-461-005)<sup>9</sup>** : étude de phase III de supériorité, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du mavacamten chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (NYHA II-III) ;
- **l'étude VALOR-HCMi (MYK-461-017)<sup>10</sup>** : étude de phase III de supériorité, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, toujours en cours à ce jour, évaluant l'effet du mavacamten sur la diminution du nombre de réductions septales chez les patients ayant une CMHo symptomatique et éligibles à une réduction septale ;
- **l'étude MAVA-LTE (MYK-461-007)** : étude de phase II/III d'extension, simple bras, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance à plus long terme du mavacamten chez des patients issus des études EXPLORER-HCM (CMHo) et MAVERICK-HCM (réalisée chez des patients ayant une CMH non obstructive). Cette étude est toujours en cours à ce jour et seuls les résultats de l'analyse intermédiaire relatifs à la cohorte des patients issus de l'étude EXPLORER-HCM (correspondant à la population de l'indication visée par la demande d'accès précoce) seront présentés dans cet avis dans la partie Profil de tolérance.

<sup>9</sup> Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32871100.

<sup>10</sup> Desai MY, Owens A, Geske JB et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 12;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048. PMID: 35798455.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Étude EXPLORER-HCM (MYK-461-005)<sup>9</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (68 centres dont 4 en France ayant inclus 10 patients), dont l'objectif est de démontrer la supériorité du mavacamten par rapport au placebo sur la variation de la capacité physique (mesurée par le pic de VO<sub>2</sub><sup>11</sup>) et sur les symptômes cliniques (évalués par la classification fonctionnelle NYHA<sup>12</sup>) chez 251 patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (NYHA II-III) après 30 semaines de traitement.

L'étude a débuté le 30/05/2018 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30/06/2020

La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude a été de 30 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 38 semaines (voir Figure 1).

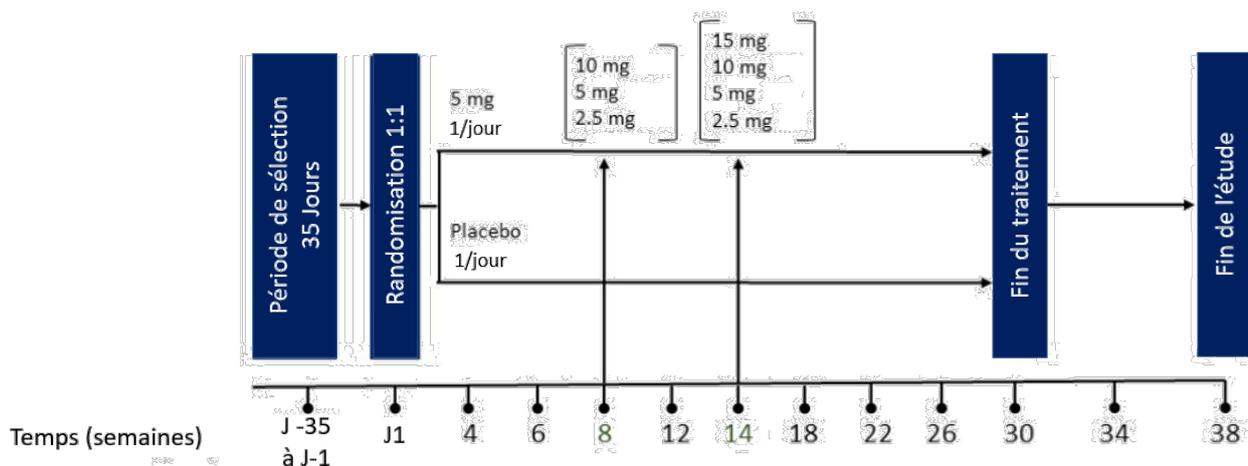


Figure 1 - Schéma de l'étude EXPLORER-HCM

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- la classe NYHA à l'inclusion (II ou III),
- la présence d'un traitement de fond en cours par des bêta-bloquants (oui ou non),
- le type d'ergomètre utilisé pour l'évaluation de la consommation maximale d'oxygène (tapis roulant ou bicyclette ergométrique).

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **groupe mavacamten (n = 123)** : mavacamten (gélule) à la dose initiale de 5 mg une fois par jour avec un dosage maximal quotidien de 15 mg une fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- **groupe placebo (n = 128)** : placebo (gélule) une fois par jour.

<sup>11</sup> La consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub> max pour les sujets normaux ou sportifs, pic de VO<sub>2</sub> pour les patients insuffisants cardiaques) est le volume maximal d'oxygène qu'un sujet peut consommer par unité de temps lors d'un exercice dynamique aérobie maximal. Il s'exprime habituellement en litres de dioxygène par minute (L/min) ou rapporté au poids en mL/kg/min et se mesure lors d'une épreuve d'effort maximale cardio-respiratoire (vélo ou tapis roulant).

<sup>12</sup> La classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) permet la classification de la sévérité de l'insuffisance cardiaque, facilitant le suivi de sa progression et son pronostic. Elle place les patients dans quatre catégories selon leurs limitations d'activités physiques en regard de la dyspnée et de l'angor éprouvé.

Des ajustements de dose (diminution ou augmentation) étaient réalisés en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) au repos (une FEVG au repos < 50 % entraînait l'arrêt temporaire du médicament à l'étude) et en fonction de la concentration plasmatique du mavacamten. Les ajustements de dose se faisaient en double aveugle.

En ce qui concerne les traitements concomitants, les patients pouvaient recevoir un traitement de fond de la CMH par bêta-bloquants ou inhibiteurs des canaux calciques.

### Critères de jugement

Le **critère d'évaluation principal** a été un **critère composite évalué à la semaine 30** qui comprenait la variation de la capacité physique mesurée par le pic de VO<sub>2</sub> et les symptômes cliniques évalués par la classification fonctionnelle NYHA. L'atteinte du critère d'évaluation principal composite a été définie comme :

- **une amélioration du pic de VO<sub>2</sub> ≥ 1,5 mL/kg/min ET une amélioration de la classe NYHA d'au moins 1 ;**
- **OU une amélioration du pic de VO<sub>2</sub> ≥ 3,0 mL/kg/min ET sans aggravation de la classe NYHA.**

Les critères de jugement secondaires avec contrôle de l'inflation du risque alpha par procédure séquentielle hiérarchique des tests ont évalué :

- la variation du gradient CCVG<sup>13</sup> maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 30 (en mmHg) ;
- la variation du pic de VO<sub>2</sub> entre l'inclusion et la semaine 30 (en mL/kg/min) ;
- la proportion de patients avec une amélioration de la classe NYHA ≥ 1 à la semaine 30 ;
- la variation du score CSS (*Clinical Summary Score*) du questionnaire KCCQ-23<sup>14</sup> entre l'inclusion et la semaine 30 ;
- la variation du score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ<sup>15</sup> entre l'inclusion et la semaine 30.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas présentés dans cet avis.

### Population de l'étude

Les patients inclus étaient des sujets adultes atteints d'une CMHo de classe NYHA II et III et présentant une FEVG ≥ 55 %, un gradient CCVG maximal ≥ 50 mmHg au repos ou avec provocation au moment du diagnostic de la CMHo, et un gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva ≥ 30 mmHg à la sélection. Les patients inclus pouvaient recevoir un traitement de fond de la CMH par bêta-bloquants ou inhibiteurs des canaux calciques.

Les patients sous bithérapie associant des bêta-bloquants et des inhibiteurs des canaux calciques ou du disopyramide ou de la ranolazine étaient exclus ainsi que les patients atteints d'un trouble infiltrant ou d'une maladie de surcharge provoquant une hypertrophie cardiaque qui ressemblerait à la CMH

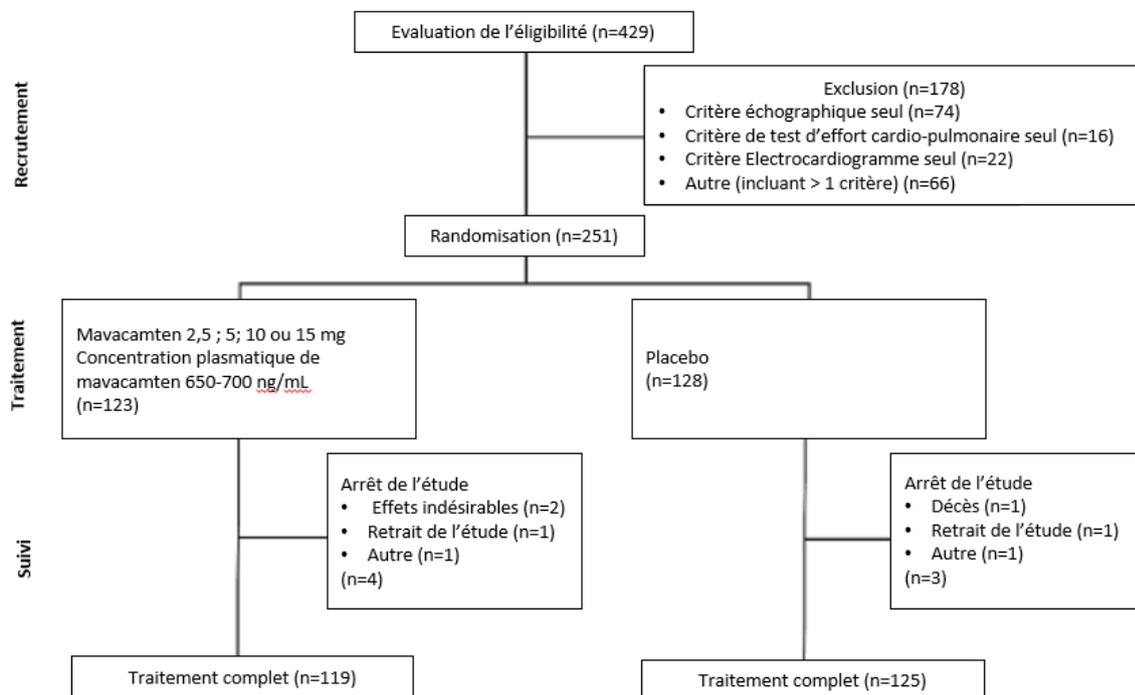
<sup>13</sup> Dans le cas de la CMHo, l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) est définie par un gradient maximal en Doppler continu ≥ 30 mmHg au repos ou provocable ≥ 50 mmHg.

<sup>14</sup> Le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-23) est un questionnaire validé qui a été développé par Green et Speritus, en 2000. Il permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque, complication de la cardiomyopathie. Le score CSS du questionnaire KCCQ 23 est dérivé du score total des symptômes (TSS) et du score des restrictions physiques (RP) du questionnaire KCCQ 23. Le score CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

<sup>15</sup> L'*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath* (HCMSQ) est un questionnaire spécifique de la CMHo, élaboré dans le cadre de l'étude EXPLORER-HCM, qui permet d'évaluer les symptômes d'essoufflement. Le score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ SoB mesure la fréquence et la sévérité de l'essoufflement. Le score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ SoB varie de 0 à 18, les scores les plus faibles représentant un essoufflement moins important.

(comme la maladie de Fabry, l'amylose ou le syndrome de Noonan avec hypertrophie du ventricule gauche).

Un total de **251 patients** a été randomisé avec **123 patients dans le groupe mavacamten et 128 dans le groupe placebo** (voir Figure 2). En ce qui concerne la posologie du mavacamten (qui allait de 2,5 mg à 15 mg), 60 patients ont reçu 5 mg et 40 patients ont reçu 10 mg. Pendant l'étude, 3 patients sous mavacamten ont eu une FEVG < 50 % avant la visite à la semaine 30 et ont interrompu temporairement leur traitement ; 2 patients ont redémarré le traitement à la même dose et 1 patient a vu sa dose réduite de 10 mg à 5 mg.



Tous les patients randomisés ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Deux patients qui ont arrêté le traitement pour d'« autres » raisons (un mavacamten et un placebo) n'ont pas effectué les visites de la semaine 30 dans la fenêtre prévue pour des raisons de planification.

Figure 2 - Disposition des patients dans l'étude EXPLORER-HCM

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 2 groupes :

- l'âge moyen était de 59 ans (85 patients [34 %] étaient âgés de 65 ans ou plus) ;
- 54 % des patients du groupe mavacamten et 65 % des patients du groupe placebo étaient de sexe masculin ;
- l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 30 kg/m<sup>2</sup> ;
- la fréquence cardiaque moyenne était de 63 bpm ;
- la pression artérielle moyenne était de 128/76 mmHg ;
- **environ 73 % des sujets randomisés étaient en classe NYHA II et 27 % en classe NYHA III ;**
- le gradient moyen avec manœuvre de Valsalva était de 73 mmHg ;
- 8 % des patients avaient déjà eu une thérapie de réduction septale ;

- 75 % des patients étaient sous bêta-bloquants et 17 % étaient sous inhibiteurs des canaux calciques ;
- 14 % avaient des antécédents de fibrillation atriale, et 23 % étaient porteurs d'un défibrillateur-cardiovertreur implantable.

### Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Le mavacamten a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation de la capacité physique mesurée par le pic de VO<sub>2</sub> et sur les symptômes cliniques évalués par la classification fonctionnelle NYHA à la semaine 30 : 36,6% des patients dans le groupe mavacamten *versus* 17,2% des patients dans le groupe placebo ont présenté une augmentation ≥ 1,5 ml/kg/min de la du pic de VO<sub>2</sub> associée à une amélioration d'au moins une classe NYHA ou une augmentation ≥ 3,0 ml/kg/min du pic de VO<sub>2</sub> sans aggravation de la classe NYHA, soit une différence statistiquement significative de 19,4 % (IC<sub>95%</sub> [8,67 ; 30,13] ; p = 0,0005).

Il est à noter que la taille de l'effet est inférieure à celle prévue pour le calcul de la population de l'étude qui était estimée à 25 % pour le critère de jugement principal.

Les résultats des analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale, excepté dans le sous-groupe de patient traités par bêta-bloquants dans lequel l'effet du traitement par mavacamten semble être moins important. Il est à noter que cette hétérogénéité de l'effet du mavacamten en fonction de la prise ou non de bêta-bloquants à l'inclusion n'a pas été observée dans l'analyse en sous-groupes de l'étude VALOR-HCM (voir ci-dessous paragraphe 3.2.2).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population ITT)

Le mavacamten a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 1).

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude EXPLORER-HCM

Critère de jugement	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
<b>Critère n°1 : Variation du gradient CCVG maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 30 (mmHg)</b>		
Moyenne [écart-type]	-47 (40)	-10 (30)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	-35 [-43 ; -28] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°2 : Variation du pic de VO<sub>2</sub> entre l'inclusion et la semaine 30 (mL/kg/min)</b>		
Moyenne [écart-type]	1,4 (3)	-0,005 (3)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	1,4 [0,6 ; 2] ; p < 0,0006	
<b>Critère n°3 : Pourcentage de patients avec amélioration de la classe NYHA ≥ 1 à la semaine 30</b>		
n, %	80 (65 %)	40 (31 %)
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	34 [22 ; 45] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°4 : Variation du score CSS du questionnaire KCCQ 23 entre l'inclusion et la semaine 30</b>		
	Mavacamten (N = 92)	Placebo (N =88)
Moyenne [écart-type]	14 (14)	4 (14)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	9 [5 ; 13] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°5 : Variation du score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ entre l'inclusion et la semaine 30</b>		

Critère de jugement	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
	Mavacamten (N = 85)	Placebo (N = 86)
Moyenne [écart-type]	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	-1,8 [-2,4 ; -1,2] ; p < 0,0001	

\* Différence des moindres carrés

### 3.2.2 Étude VALOR-HCM (MYK-461-017)<sup>10</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (19 centres aux États-Unis), dont l'objectif est de démontrer la supériorité du mavacamten par rapport au placebo sur la réduction du nombre de procédures de thérapie de réduction septale (TRS) chez 112 patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique éligibles à la TRS après 16 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 16 semaines ; puis à partir de la semaine 16 jusqu'à la semaine 32 :

- les patients du bras mavacamten qui n'étaient pas éligibles ou qui décidaient de ne pas procéder à une réduction septale ont continué à recevoir une fois par jour le traitement par mavacamten à la dose qu'ils recevaient à la semaine 16 jusqu'à la semaine 32 ;
- les patients du bras placebo qui n'étaient pas éligibles ou qui décidaient de ne pas procéder à une réduction septale ont commencé à recevoir 5 mg de mavacamten une fois par jour jusqu'à la semaine 32 (groupe placebo à actif).

Enfin, à partir de la semaine 32, une phase d'extension à plus long terme avec un suivi en ouvert pour la tolérance s'est déroulée jusqu'à la semaine 128 (voir Figure 3).

L'étude a débuté le 29/07/2020 (1er patient inclus) et elle est toujours en cours à ce jour sans nouveau recrutement. Toutefois, l'analyse principale dont les résultats sont présentés dans cet avis a déjà été réalisée avec une date d'extraction des données au 07/02/2022.

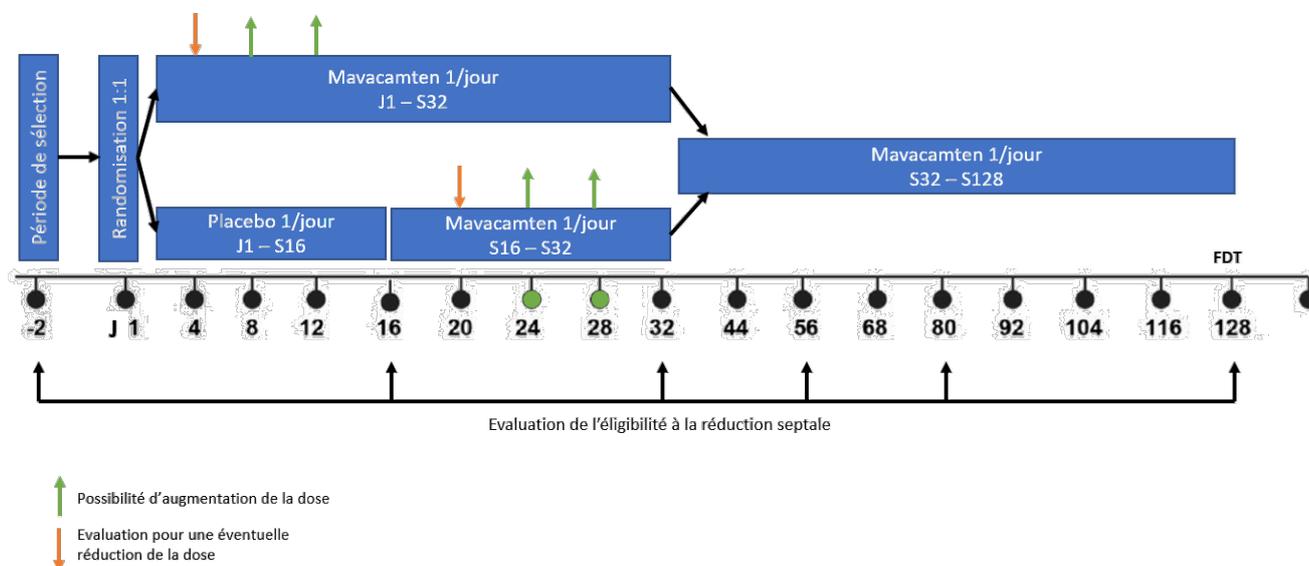


Figure 3 - Schéma de l'étude VALOR-HCM

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- la classe NYHA à l'inclusion,
- le type de procédure de thérapie de réduction septale recommandée (myectomie ou alcoolisation septale).

### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe mavacamten (n = 56)** : mavacamten (gélule) à la dose initiale de 5 mg une fois par jour avec un dosage maximal quotidien de 15 mg une fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe placebo (n = 56)** : placebo (gélule) une fois par jour.

Des ajustements de dose (diminution ou augmentation) étaient réalisés en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) au repos (une FEVG au repos < 50 % entraînait l'arrêt temporaire du médicament à l'étude). Les ajustements de dose se faisaient en double aveugle.

En ce qui concerne les traitements concomitants, les patients devaient avoir un traitement de fond optimisé de la CMHo tel que déterminé par l'investigateur et conformément aux recommandations de traitement de la CMHo. Les patients pouvaient recevoir un traitement de fond de la CMH par bêta-bloquants ou inhibiteurs des canaux calciques. Les médicaments de fond contre la CMHo étaient donc autorisés pendant l'étude (par exemple : bêta-bloquant, vérapamil, diltiazem ou disopyramide).

### Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été un critère composite qui comprenait :

- la proportion de patients décidant de procéder à une TRS à la semaine 16 ou avant,
- ou la proportion de patients demeurant éligibles à la TRS (gradient CCVG  $\geq$  50 mmHg et classe NYHA III/IV ou classe NYHA II avec syncope ou quasi syncope à l'effort<sup>16</sup>) à la semaine 16.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle de l'inflation du risque alpha par procédure séquentielle hiérarchique des tests ont évalué :

- la variation du gradient CCVG<sup>17</sup> maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 16 (en mmHg) ;
- la proportion de patients avec une amélioration de la classe NYHA  $\geq$  1 à la semaine 16 ;
- la variation du score CSS (*Clinical Summary Score*) du questionnaire KCCQ-23<sup>18</sup> entre l'inclusion et la semaine 16 ;
- la variation du NT proBNP<sup>19</sup> entre l'inclusion et la semaine 16 ;

En l'absence de méthodes de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

### Population de l'étude

Les patients atteints de CMHo symptomatique sévère réfractaire au traitement et de classe NYHA III/IV ou NYHA II avec syncope ou quasi-syncope à l'effort ont été inclus dans l'étude. Les patients devaient

<sup>16</sup> Conformément aux recommandations de l'ACCF/AHA HCM 2011.

<sup>17</sup> Dans le cas de la CMHo, l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) est définie par un gradient maximal en Doppler continu  $\geq$  30 mmHg au repos ou provocable  $\geq$  50 mmHg.

<sup>18</sup> Le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-23) est un questionnaire validé qui a été développé par Green et Speritus, en 2000. Il permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque, complication de la cardiomyopathie. Le score CSS du questionnaire KCCQ 23 est dérivé du score total des symptômes (TSS) et du score des restrictions physiques (RP) du questionnaire KCCQ 23. Le score CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

<sup>19</sup> Le NT-proBNP, fragment du BNP (peptide natriurétique), est un biomarqueur permettant d'estimer la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

présenter un gradient CCVG maximal  $\geq 50$  mmHg au repos ou avec provocation et une FEVG  $\geq 60$  %. Les patients devaient avoir été adressés par un professionnel de santé ou avoir fait l'objet d'un examen approfondi dans les 12 derniers mois aux fins de la TRS et ont activement envisagé la programmation de la procédure.

Les patients atteints d'un trouble infiltrant ou d'une maladie de surcharge provoquant une hypertrophie cardiaque qui ressemblerait à la CMH (comme la maladie de Fabry, l'amylose ou le syndrome de Noonan avec hypertrophie du ventricule gauche), les patients ayant eu une procédure invasive antérieure ou ayant une procédure invasive planifiée pendant les 32 premières semaines de l'étude et les patients ayant une sténose valvulaire aortique modérée ou sévère connue ou une sténose aortique modérée ou sévère déterminée lors de la sélection ont été exclus de l'étude.

Un total de **112 patients** a été randomisé dont **56 patients dans le groupe mavacamten et 56 dans le groupe placebo**. Au total, 14 patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude dont 4 dans le groupe mavacamten (3 patients en raison de la réalisation de la TRS et 1 patient qui a décidé d'arrêter l'étude).

Les caractéristiques initiales démographiques et relatives à la maladie étaient comparables entre le groupe mavacamten et le groupe placebo :

- l'âge moyen était de 60,3 ans (45 patients étaient âgés de 65 ans ou plus),
- 51 % étaient de sexe masculin,
- l'IMC moyen était de 31 kg/m<sup>2</sup>,
- la fréquence cardiaque moyenne de 64 bpm,
- la pression artérielle moyenne de 131/74 mmHg
- **environ 7 % des sujets étaient de classe NYHA II et 92 % étaient de classe NYHA III,**
- **46 % étaient sous monothérapie par bêta-bloquants, 15 % étaient sous monothérapie par inhibiteurs des canaux calciques, 33 % étaient sous bithérapie de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, et 20 % étaient sous disopyramide seul ou en association avec d'autres traitements.**

### Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Le mavacamten a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du nombre de procédures de thérapie de réduction septale (TRS) à la semaine 16 : **17,9 % des patients dans le groupe mavacamten versus 76,8% des patients dans le groupe placebo** ont décidé de procéder à une TRS ou demeuraient éligibles (gradient CCVG  $\geq 50$  mmHg et classe NYHA III/IV ou classe NYHA II avec syncope ou quasi syncope à l'effort) à une TRS, **soit une différence statistiquement significative de 58,9 % (IC<sub>95%</sub> [44,0 ; 73,9] ; p < 0,0001).**

Les résultats des analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale. Aucune hétérogénéité de l'effet du mavacamten en fonction de la prise ou non de bêta-bloquants à l'inclusion n'a été observée dans l'analyse en sous-groupes correspondante.

### Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population ITT)

Le mavacamten a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude VALOR-HCM

Critère de jugement	Mavacamten (N = 55)	Placebo (N = 53)
Critère n°1 : Variation du gradient CCVG maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 16 (mmHg)		

Critère de jugement	Mavacamten (N = 55)	Placebo (N = 53)
Moyenne [écart-type]	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	-37,2 [-48,1 ; -26,2] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°2 : Pourcentage de patients avec amélioration de la classe NYHA ≥ 1 à la semaine 16</b>		
n, %	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Différence vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	41,1 [24,5 ; 57,7] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°3 : Variation du score CSS du questionnaire KCCQ 23 entre l'inclusion et la semaine 16</b>		
Moyenne [écart-type]	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Différence vs PBO* [IC <sub>95%</sub> ] ; p	9,5 [4,9 ; 14,0] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°4 : Variation du NT proBNP entre l'inclusion et la semaine 16</b>		
Ratio des moyennes géométriques en ng/L	0,35	1,13
Ratio des moyennes géométriques pour le mavacamten/placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,33 [0,27 ; 0,42] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°5 : Variation de la troponine cardiaque I entre l'inclusion et la semaine 16</b>		
Ratio des moyennes géométriques en ng/L	0,50	1,03
Ratio des moyennes géométriques pour le mavacamten/placebo [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,53 [0,41 ; 0,70] ; p < 0,0001	

\* Différence des moindres carrés

### 3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée en double aveugle dans les études EXPLORER-HCM et VALOR-HCM dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires spécifiques *CMH Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (23-item version) (KCCQ-23)*<sup>20</sup> et *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)*<sup>21</sup> :

- le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (23-item version) (KCCQ-23)* est un auto-questionnaire validé qui mesure l'impact de la cardiomyopathie ou de son traitement sur les patients (fréquence et gravité de leurs symptômes, limitations physiques et sociales et impact des symptômes sur la qualité de vie. Le score clinique résumé (*Clinical Summary Score [CSS]*) combine les scores totaux des symptômes et des limitations physiques, il varie de 0 à 100 où les scores les plus élevés reflètent un meilleur état de santé. Le seuil d'une réponse cliniquement significative correspond à une augmentation ≥ 10 points du score CSS de KCCQ-23 par rapport à la référence (rapport technique d'analyse psychométrique) ;
- l'*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)* est un nouveau questionnaire de qualité de vie administré électroniquement et mis au point dans le cadre de l'étude EXPLORER-HCM afin d'évaluer spécifiquement les principaux symptômes de la cardiomyopathie hypertrophique. Le questionnaire HCMSQ comprend quatre dimensions : essoufflement, fatigue, symptômes cardiovasculaires (arythmie, douleur thoracique) et syncope (vertiges, pertes de conscience), ainsi qu'un score total. Le score du domaine de l'essoufflement (SoB)

<sup>20</sup> Nassif M, Fine J, Dolan C, Reaney M, Addepalli P. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jacc : Heart Failure*. 2022;10(8):531-539.

<sup>21</sup> Matthew Reaney et al. Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. *PharmacoEconomics – Open*. 2022.

du questionnaire HCMSQ mesure la fréquence et la sévérité de l'essoufflement, il varie de 0 à 18 et les scores les plus faibles représentent un essoufflement moindre. Une diminution par rapport à la référence  $\geq 2,5$  points du score était le seuil d'une réponse cliniquement significative intra-sujet (rapport technique d'analyse psychométrique).

**Dans l'étude EXPLORER-HCM**, une amélioration statistiquement significative a été observée chez les patients du groupe mavacamten par rapport aux patients du groupe placebo depuis l'inclusion sur :

- la variation du score clinique résumé (CSS) du KCCQ-23 entre l'inclusion et la semaine 30 avec une amélioration moyenne de 14 points dans le bras mavacamten et de 4 points dans le bras placebo soit une différence des moyennes des moindres carrés de 9 (IC<sub>95%</sub> [5 ; 13],  $p < 0,0001$ ) ;
- la variation du score du domaine de l'essoufflement (SoB) du HCMSQ entre l'inclusion et la semaine 30 avec une diminution moyenne de -2,8 dans le bras mavacamten et de -0,9 dans le bras placebo soit une différence des moyennes des moindres carrés de -1,8 (IC<sub>95%</sub> [-2,4 ; -1,2],  $p < 0,0001$ ).

Il est à noter toutefois que dans l'étude EXPLORER-HCM, environ 30 % des patients avaient des données manquantes sur l'évaluation de ces deux paramètres de qualité de vie (CSS du KCCQ-23 et SoB du HCMSQ).

**Dans l'étude VALOR-HCM**, une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie évaluée par le KCCQ-23-CSS entre l'inclusion et la semaine 16 a été observée avec une amélioration moyenne de 10,4 points dans le bras mavacamten et de 1,8 points dans le bras placebo soit une différence des moyennes des moindres carrés de 9,45 (IC<sub>95%</sub> [4,9 ; 14,0],  $p < 0,0001$ ).

### 3.4 Profil de tolérance

Le profil de tolérance de CAMZYOS (mavacamten) repose à ce jour sur les données de sécurité issues des études cliniques.

**Dans les études de phase III EXPLORER-HCM et VALOR-HCM**, la tolérance de CAMZYOS (mavacamten) a semblé similaire à celle du placebo. Au total, 179 patients ont reçu une dose journalière de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten. La durée médiane de traitement pour les patients recevant le mavacamten a été de 30,1 semaines (durée de 1,6 à 40,3 semaines). **Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés avec le mavacamten ont été les étourdissements (17 %), la dyspnée (12 %), le dysfonctionnement systolique (5 %) et la syncope (5 %).** En ce qui concerne les EI d'intérêt rapportés avec le mavacamten :

- **événements cardiovasculaires majeurs (MACE)** : ils étaient définis par la survenue d'un infarctus aigu du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral (AVC), d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Dans l'étude EXPLORER-HCM, il y a eu une incidence plus élevée de MACE dans le groupe mavacamten ( $n=5$  ; 4,1 %) par rapport au groupe placebo ( $n=3$  ; 2,3 %). Il s'agissait de 3 infarctus du myocarde sans surélévation du segment ST (dont un avec hospitalisation pour insuffisance cardiaque), 1 AVC avec hospitalisation pour insuffisance cardiaque et 1 hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il est à noter que les deux derniers cas de MACE sont survenus durant la période de *washout* avant la phase d'extension en ouvert de l'étude EXPLORER-HCM. Dans l'étude VALOR-HCM, aucun MACE n'a été signalé pendant la période en double aveugle, toutefois, 2 sujets (1,9 %) du groupe placebo et traités par mavacamten lors de la phase de suivi en ouvert de l'étude ont présenté des MACE (mort subite d'origine cardiaque et hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Toutefois, le faible nombre de cas de MACE rapportés dans ces études ne permet pas de tirer de conclusion sur l'incidence de ce type d'événements avec le mavacamten et doit être interprété avec prudence ;

- **dysfonctionnement systolique** : 5 % des patients du groupe mavacamten (9/179) ont eu des diminutions réversibles de la FEVG < 50 % (médiane 45 % : de 35 à 49 %) pendant le traitement. Chez 56 % (5/9) de ces patients, les diminutions ont été observées sans autre manifestation clinique. La FEVG a été rétablie chez tous les patients traités par mavacamten après l'interruption du médicament, et ils sont parvenus au terme de l'étude en reprenant le traitement ;
- **dyspnée** : une dyspnée a été rapportée chez 12,3 % des patients traités par mavacamten versus 8,7 % des patients sous placebo. Dans l'étude EXPLORER-HCM, la plupart des événements de dyspnée (67 %) ont été rapportés après l'arrêt du mavacamten, avec un délai médian d'apparition de 2 semaines (de 0,1 à 4,9) après la dernière dose.

Des arrêts de traitements définitifs ont été rapportés :

- chez 2 patients du groupe mavacamten (1,6 %) de l'étude EXPLORER-HCM en raison d'une fibrillation atriale de grade 3 et d'une syncope de grade 3, tous deux sans issue fatale ;
- chez 2 patients (1,9 %) dans la phase de suivi en ouvert de l'étude VALOR-HCM en raison d'une FEVG  $\leq$  30 %.

Deux décès ont été rapportés dans les 2 études de phase III :

- un décès par mort subite dans le groupe placebo de l'étude EXPLORER-HCM ;
- un cas de mort subite d'origine cardiaque dans la phase de suivi en ouvert de l'étude VALOR-HCM chez un patient issu du groupe placebo qui a ensuite reçu du mavacamten à partir de la semaine 16 ; ce cas fatal a été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

**Dans l'analyse intermédiaire de l'étude MAVA-LTE (MYK-461-007)**, étude de phase d'extension, simple bras, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance à plus long terme du mavacamten chez des patients issus des études EXPLORER-HCM (CMHo) et MAVERICK-HCM (réalisée chez des patients ayant une CMH non obstructive), la tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 231 patients de la cohorte EXPLORER-HCM lors du gel de base du 31 mai 2022. La durée d'exposition moyenne a été de 108 semaines. Au total, 94,8 % (n = 219) des patients ont rapporté un EI et la proportion de patients ayant présenté au moins un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été de 19,5 % (n = 45).

**Les EI les plus fréquents ont été la fatigue, la rhinopharyngite, la fibrillation atriale, la céphalée et la dyspnée.** Des EI graves ont été rapportés chez 47 patients (20,3 %), il s'agissait majoritairement d'EI cardiovasculaires (fibrillation atriale [4,3 %] et insuffisance cardiaque [1,7 %]) et d'infections (3,5 %).

**Il est à noter que dans cette étude d'extension MAVA-LTE, 20 patients (8,7 %) ont dû interrompre le traitement par mavacamten dont 11 (4,8 %) de façon définitive (raisons non précisées).**

Quatre décès associés à une endocardite bactérienne, un arrêt cardiaque, un infarctus aigu du myocarde et une hémorragie intracérébrale sont survenus chez des sujets traités par mavacamten qui avaient été inclus dans l'étude EXPLORER-HCM. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au mavacamten.

**Selon le RCP, le mavacamten réduit la FEVG et peut provoquer une insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique, définie par une FEVG symptomatique < 50 %.** Les patients présentant une affection intercurrente grave telle qu'une infection ou une arythmie (y compris une fibrillation atriale ou une autre tachyarythmie non contrôlée) ou faisant l'objet d'une chirurgie cardiaque majeure sont susceptibles d'être exposés à un risque accru de dysfonctionnement systolique et d'évoluer vers une insuffisance cardiaque. Une dyspnée nouvelle ou aggravée, des douleurs thoraciques, de la fatigue, des palpitations, un œdème des jambes ou des élévations du peptide natriurétique de type N terminal-pro-B (NT proBNP) peuvent être des signes et symptômes d'un dysfonctionnement

systolique et doivent inciter à réaliser une évaluation de la fonction cardiaque. La FEVG doit être mesurée avant l'instauration du traitement et être étroitement surveillée par la suite. L'interruption du traitement peut être nécessaire pour s'assurer que la FEVG reste  $\geq 50\%$ .

**Le résumé des risques du PGR de CAMZYOS (mavacamten)** (version 1 du 16/06/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique définie par une FEVG $< 50\%$ – Insuffisance cardiaque due à une surexposition au mavacamten résultant d'une interaction avec les inhibiteurs du CYP2C19 ou les inhibiteurs puissants du CYP3A4 – Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	– Patients atteints d'une CMHo de classe NYHA IV – Patients traités par disopyramide – Patients traités par une combinaison de bêta-bloquants et inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (vérapamil/diltiazem) – Sécurité à long terme, y compris les effets cardiovasculaires néfastes – Utilisation pendant l'allaitement

Les mesures additionnelles de réduction des risques mises en place visent à sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur les risques importants potentiels associés à mavacamten et sont définies dans le PGR. Il s'agit :

- d'une checklist pour les professionnels de santé permettant de lister les points importants à surveiller avant, pendant et après l'arrêt du traitement.
- d'un guide patient et d'une carte patient contenant les informations des examens à effectuer avant et pendant le traitement et l'importance de se rapprocher de son professionnel de santé en cas d'apparition d'effets indésirables et d'éviter une grossesse.

### 3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MAVA-LTE (NCT03723655)	Étude d'extension en ouvert simple bras, évaluant la tolérance et la tolérance à long terme du CAMZYOS chez des patients atteints de CMH ayant déjà participé à l'une des deux études contrôlées par placebo : EXPLORER-HCM pour la CMHo et MAVERICK-HCM pour la CMH non obstructive.	En cours, résultats finaux attendus en 2026. Inclusions terminées.
VALOR-HCM (NCT04349072)	Étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, évaluant l'effet du CAMZYOS chez les patients atteints d'une CMHo symptomatique (NYHA III / IV) sur leur éligibilité à la réduction septale selon les recommandations de l'ACCF/AHA HCM 2011.	En cours, résultats finaux attendus en 2024 Inclusions terminées.
DISCOVER-HCM (NCT05489705)	Étude en vie réelle évaluant la sécurité d'emploi du CAMZYOS chez des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) obstructive symptomatique traités en conditions réelles,	En cours

	ainsi qu'une compréhension en conditions réelles de la population actuelle de patients atteints de CMH obstructive, des modèles de traitement et des résultats cliniques pertinents pour les patients atteints de CMH obstructive symptomatique aux États-Unis.	
HORIZON-HCM (NCT05414175)	Étude de phase III en ouvert, monobras, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de CAMZYOS sur 30 semaines et les effets à long terme du CAMZYOS chez des participants japonais atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMH) symptomatique.	En cours de recrutement.
Étude PASS demandée par l'EMA (CV027-013)	Étude de sécurité post-autorisation pour évaluer les données de tolérance à long terme en Europe.	En cours.

#### → Dans d'autres indications

Une étude de phase II randomisée, contrôlée *versus* placebo et une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée, *versus* placebo sont en cours dans la cardiomyopathie hypertrophique non obstructive.

## 4. Discussion

Au total, CAMZYOS (mavacamten) a démontré sa supériorité par rapport au placebo :

- dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle (EXPLORER-HCM) conduite chez 251 patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (NYHA II-III) après 30 semaines de traitement :
  - sur la variation de la capacité physique mesurée par le pic de VO<sub>2</sub> et sur les symptômes cliniques évalués par la classification fonctionnelle NYHA à la semaine 30 : 36,6% des patients dans le groupe mavacamten versus 17,2% des patients dans le groupe placebo ont présenté une augmentation  $\geq 1,5$  ml/kg/min du pic de VO<sub>2</sub> associée à une amélioration d'au moins une classe NYHA ou une augmentation  $\geq 3,0$  ml/kg/min du pic de VO<sub>2</sub> sans aggravation de la classe NYHA, soit une différence statistiquement significative de **19,4 % (IC95% [8,67 ; 30,13] ; p = 0,0005)** ;
  - sur l'ensemble des critères secondaires dont deux critères de qualité de vie évalués à l'aide de scores validés (variation du gradient CCVG maximal post-exercice, variation du pic de VO<sub>2</sub>, pourcentage de patients avec amélioration de la classe NYHA  $\geq 1$ , variation du score CSS du questionnaire KCCQ 23 et variation du score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ) ;
- dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle (VALOR-HCM) conduite chez 112 patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique éligibles à des de procédures de thérapie de réduction septale (TRS) après 16 semaines de traitement :
  - sur la réduction du nombre de procédures de thérapie de réduction septale (TRS) à la semaine 16 : **17,9 % des patients dans le groupe mavacamten versus 76,8% des patients dans le groupe placebo** ont décidé de procéder à une TRS ou demeuraient éligibles (gradient CCVG  $\geq 50$  mmHg et classe NYHA III/IV ou classe NYHA II avec syncope ou quasi syncope à l'effort) à une TRS, soit une différence statistiquement significative de **58,9 % (IC95% [44,0 ; 73,9] ; p < 0,0001)** ;
  - sur l'ensemble des critères secondaires dont un critère de qualité de vie évalué à l'aide d'un score validé (variation du gradient CCVG maximal post-exercice, pourcentage de patients avec amélioration de la classe NYHA  $\geq 1$ , variation du score CSS du questionnaire KCCQ 23 et variation du NT proBNP).

Le profil de tolérance du mavacamten semble acceptable et comparable au placebo selon les données de sécurité issues des études cliniques.

**Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :**

- **aucune étude comparative n'a été réalisée avec les autres traitements recommandés et utilisés en pratique clinique dans la CMHo** (bêta-bloquants, vérapamil ou diltiazem et disopyramide). Il est toutefois à noter que l'utilisation de ces traitements de fond standards dans la CMHo repose sur des données de faible niveau de preuve et, pour la plupart, sur un usage hors AMM ;
- dans les études cliniques de phase III EXPLORER-HCM et VALOR-HCM, **aucune démonstration de l'efficacité du mavacamten n'a été réalisée sur des critères de morbi-mortalité** (tels que les hospitalisations, les arythmies ou les décès d'origine cardio-vasculaire...) et les données actuelles sont insuffisantes pour quantifier l'ampleur du bénéfice clinique associé à une augmentation du pic de VO<sub>2</sub> chez les patients atteints de CMH. Néanmoins, il est à noter que le critère de jugement principal de l'étude VALOR-HCM (réduction du recours aux procédures de TRS) semble cliniquement plus pertinent que le critère de jugement principal composite de l'étude EXPLORER-HCM (capacité physique et symptômes cliniques) ;
- **la durée de suivi de ces études cliniques** (30 semaines pour EXPLORER-HCM et 16 semaines pour VALOR-HCM) **ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité à long terme du mavacamten** ;
- la population des patients âgés de moins de 50 ans est mal représentée dans ces deux études (avec une moyenne d'âge d'environ 60 ans) alors que la maladie est le plus souvent diagnostiquée chez le jeune adulte déjà symptomatique ;
- l'efficacité du mavacamten n'a pas été évaluée chez les patients ayant une forme sévère de CMHo (symptômes de classe NYHA IV, antécédents de syncope ou de tachycardie ventriculaire, TRS récente...);
- bien que les données de tolérance des études cliniques ne suggèrent aucun signal de sécurité, le mavacamten réduit la FEVG et pourrait provoquer une insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique (définie par une FEVG symptomatique < 50 %). **Ainsi, un effet délétère du mavacamten sur la fonction cardiaque ne peut être exclu chez les sujets à risque** (patients présentant une affection intercurrente grave telle qu'une infection ou une arythmie ou faisant l'objet d'une chirurgie cardiaque majeure).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de CAMZYOS (mavacamten) sur l'amélioration de la capacité physique et des symptômes, sur la réduction du recours aux thérapies de réduction septale et sur la qualité de vie des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond de la CMHo. Toutefois, un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante car la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo), dont la prévalence estimée est de 0,2 % (1/500 adultes), peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire et constitue l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans. Les autres complications comportent l'évolution vers l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme supra-ventriculaires et l'accident vasculaire cérébral.

### 5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où, à ce jour, chez les patients ayant des symptômes de CMHo persistants malgré un traitement de fond optimisé par bêta-bloquant, vérapamil et/ou disopyramide, seuls des traitements alternatifs non médicamenteux peuvent être proposés pour lever l'obstruction comme l'intervention chirurgicale de myomectomie ou bien l'alcoolisation d'artère coronaire septale qui sont des techniques ablatives associées à une morbi-mortalité non négligeable.

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié. Le retard à la mise en place du traitement de l'obstruction expose au prolongement des symptômes qui sont associés à une aggravation du pronostic de la CMHo. La persistance des symptômes aboutit au déconditionnement progressif du patient à l'effort, facteur de dégradation de la qualité de vie et d'hospitalisations. Par ailleurs, la persistance de l'obstruction est source de remodelage ventriculaire favorisant l'insuffisance cardiaque.

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel sur l'amélioration de la capacité physique et des symptômes, sur la réduction du recours aux thérapies de réduction septale et sur la qualité de vie des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond de la CMHo ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

### 5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de CAMZYOS (mavacanten) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie

hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, *New York Heart Association*) persistants sous traitement de fond de la CMHo ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de **12 mois**.

---