



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CAMZYOS - Examen – Post-AMM — Première demande/CAMZYOS – Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Lairez est là, donc nous allons le faire entrer.

(Olivier Lairez rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Professeur Lairez dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Lairez. Merci de passer un peu de temps avec nous pour évaluer CAMZYOS, que nous allons voir dans le cadre du dossier de droit commun, pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR, puis dans le cadre d'une demande d'accès précoce. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite nous vous passerons la parole, puis nous ferons intervenir le Professeur Daubert, qui est interne à la commission de la transparence.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous allez examiner, tout d'abord dans l'inscription de droit commun, la spécialité CAMZYOS, le mavacamten 2,5 milligrammes, 5 milligrammes, 10 milligrammes et 15 milligrammes en gélule.

Le mavacamten est le premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs, allostériques et réversibles de la myosine cardiaque, qui permettraient de réduire l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche, de normaliser la contractilité myocardique et d'améliorer les pressions de remplissage cardiaque.

L'inscription en droit commun porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de l'AMM suivante : chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II-III de la classification NYHA).

Cette AMM a été obtenue le 26 juin dernier selon une procédure centralisée. Comme vous l'a dit le Président, il y a un accès précoce post-AMM qui est également en cours d'évaluation et que vous allez examiner tout à l'heure. Il n'y a pas eu d'accès dérogatoire préalable, c'est-à-dire d'ATU ou d'AP pré-AMM pour cette spécialité.

En ce qui concerne les revendications du laboratoire, elles sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important, mais uniquement dans un périmètre restreint, à savoir chez les patients adultes pour le traitement de la CMHo avec des symptômes, donc en stade II-III de la classification NYHA, mais qui sont persistants sous traitement de fond de la pathologie.

Dans cette indication, il revendique une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Nos experts reviendront sur les données disponibles. Nous avons à disposition, pour ce dossier, deux études de phase 3 de supériorité, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques.

La première étude, l'étude pivot, est l'étude EXPLORER-HCM, qui a inclus 251 patients adultes atteints de CMHo symptomatique, donc en classe II-III NYHA, qui ont été traités pendant 30 semaines de traitement par mavacamten ou placebo. Il est à noter que 75 % des patients inclus étaient sous bêta-bloquant et 17 % sous inhibiteur calcique, donc la majorité quasiment la totalité des patients, étaient sous traitement de fond.

Le critère de jugement principal était un critère composite qui évaluait l'amélioration de la capacité physique sur la VO2max et l'amélioration des symptômes cliniques selon la classe NYHA, critère composite qui était défini comme une amélioration de la VO2max supérieure ou égale à 1,5 millilitre par kilogramme et par minute, une amélioration de la classe NYHA d'au moins 1, ou une amélioration de la VO2max supérieure ou égale à 3 millilitres par kilogramme et par minute et sans aggravation de la classe NYHA.

En ce qui concerne les résultats, il y a donc une supériorité démontrée du mavacamten par rapport au placebo, puisque 36,6 % des patients dans le groupe du produit à l'étude avaient une amélioration de la capacité physique et une amélioration des symptômes versus 17,2 % dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 19,4 %.

Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés. C'est-à-dire qu'il y avait une prise en compte de la multiplicité des tests, donc une gestion du risque alpha. Une supériorité du mavacamten a été démontrée sur l'ensemble des critères secondaires, dont deux critères de qualité de vie. C'était le gradient de la chambre de chasse du ventricule gauche maximal post-exercice, la VO2max qui était évaluée seule, le pourcentage de patients avec une amélioration de la classe NYHA supérieure ou égale à 1, deux scores de qualité de vie (un score clinique du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire qui est un score validé utilisé internationalement et qui évalue l'impact sur la qualité de vie de l'insuffisance cardiaque, et également une supériorité du mavacamten sur le score HCMSQ, qui était un score validé spécifiquement pour l'étude et qui évaluait le soufflement des patients).

Pour la deuxième étude, l'étude VALOR-HCM, 112 patients adultes ont été inclus. C'était une étude dont les centres étaient uniquement aux États-Unis. Il y avait 112 patients atteints de CMHo symptomatique qui étaient éligibles à une thérapie de réduction septale, et il y avait 16 semaines de traitement. La plupart étaient sous traitement de fond. La supériorité du mavacamten a été démontrée versus le placebo sur la diminution du recours aux procédures de thérapie de réduction septale à la semaine 16, avec 17,9 % des patients du groupe mavacamten qui ont décidé de procéder à une thérapie de réduction septale ou qui demeuraient éligibles à cette procédure versus 76,8 % dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 58,9 %.

Au niveau des critères de jugement secondaires, là aussi, le mavacamten a démontré sa supériorité sur quasiment les mêmes critères que pour l'étude EXPLORER, ainsi que sur un critère de qualité de vie qui était le score Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, donc le score clinique.

En termes de tolérance, pour ce qui est de ces deux études de phase 3 associées aux résultats d'une étude d'extension avec un suivi de 2 ans qui avait inclus une partie des patients de l'étude EXPLORER, ces données ont montré un profil de tolérance acceptable et comparable au groupe placebo, mais comme le précise le RCP, un effet délétère du mavacamten sur la fonction cardiaque ne peut être exclu compte tenu de la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche que peut provoquer le mavacamten, et qui pourrait induire une insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique.

En termes de points de discussion, il y a une supériorité du produit démontrée par rapport au placebo dans deux essais cliniques de phase 3 sur l'amélioration de la capacité physique via la VO2max et l'amélioration des symptômes cliniques NYHA, et la diminution du recours aux procédures de thérapie de réduction septale.

Il y a également une supériorité démontrée sur des critères hiérarchisés de qualité de vie, mais il n'y avait pas d'étude comparative réalisée avec les autres traitements pour ce produit. Aucune démonstration non plus n'a été réalisée sur des critères de mortalité, même si nos experts reviendront dessus et c'était apparemment difficile à mettre en place.

Il y a des durées de suivi courtes pour ces études cliniques, qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité à long terme du mavacamten, et il y a un profil de tolérance certes acceptable selon les données des études de phase 3, mais un effet délétère du mavacamten sur la fonction cardiaque qui ne peut être exclu chez les sujets à risque. D'ailleurs, en parallèle, le RCP précise bien que si la FEVG est inférieure à 55 %, le traitement ne doit pas être instauré.

Je vais laisser la parole à nos deux experts, l'expert externe qui est le Professeur Olivier Lairez, PU-PH en cardiologie et directeur de la recherche et de l'innovation au CHU de Toulouse, et notre expert interne, le Professeur Jean-Claude Daubert.

M. le Pr LAIREZ.- Je vais aller assez vite pour laisser la place aux questions et à la discussion.

La cardiomyopathie hypertrophique a différentes formes. Cela se manifeste par une hypertrophie du ventricule gauche, qui peut d'ailleurs toucher n'importe quelle partie du ventricule. Cela peut être aussi un point de discussion, puisque cela n'a pas été forcément étudié. Elle peut dans certaines formes, donner ce qu'on appelle une obstruction intraventriculaire, à savoir que cela va gêner l'éjection du flux sanguin. Quelle que soit la forme, soit l'obstruction va créer une dysfonction dite diastolique qui va aboutir à une insuffisance cardiaque et à des symptômes d'essoufflement, soit l'obstruction va gêner l'éjection, ce qui va gêner le fonctionnement standard du muscle et donc donner des signes d'insuffisance cardiaque et d'essoufflement.

Il faut voir le profil de risque sous deux aspects :

- l'aspect hémodynamique que j'ai décrit, à savoir une problématique d'insuffisance cardiaque due à l'obstruction ou à la dysfonction diastolique, ce qui va donner essentiellement de l'essoufflement, des signes d'insuffisance cardiaque ;
- un deuxième risque qui est le profil rythmique, et ce sont des patients qui vont faire de la fibrillation atriale, qui n'est pas la problématique, encore que, mais qui va surtout

faire des morts subites.

C'est la première cause de mort subite chez le sujet sportif, par exemple. C'est aussi pour cela que c'est une pathologie qui va être systématiquement détectée chez les sportifs de haut niveau.

Je vous ai mis ici les statistiques sur des données de 2022 d'une étude qui date de 2017, qui vous montrent qu'il y a 46 % de patients qui ne vont pas faire d'événement, ici sur un suivi moyen de 9 ans, avec plus de 40 % qui vont progresser vers de l'insuffisance cardiaque, des symptômes de dyspnée, de gêne à l'effort, de gêne fonctionnelle. Vous voyez qu'il y en a 46 % qui font de la mort subite.

Ce qu'il faut savoir, c'est que l'évaluation de la mort subite dépend de l'obstruction. Ensuite, la causalité, c'est quelque chose que l'on pourrait discuter, mais en tout cas, dans l'évaluation de la mort subite qu'on fait aujourd'hui chez ces patients, on intègre le degré d'obstruction qui est associé — sans parler de corrélation — au risque de mort subite.

Sur la diapositive suivante, c'est la stratégie thérapeutique jusqu'à maintenant puisque vous allez voir que les choses peuvent être amenées à changer. Je vous ai mis les recommandations sur la cardiomyopathie hypertrophique de 2014. Ce sont les seules recommandations européennes et les premières sur la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique, où ils disent que la première ligne va être les bêta-bloquants. Ici, on va traiter l'obstruction. Je parle bien de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, puisqu'encore une fois, on la classe en non obstructive et obstructive.

Dans l'obstructive, la première ligne de traitement va être les bêta-bloquants, qui vont diminuer l'inotropisme et donc diminuer la gêne à l'obstruction. S'il y a une intolérance ou une inefficacité, on peut passer aux inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques. Vous voyez, et ce sont des niveaux de preuve assez faibles, qu'antérieurement on utilisait pas mal — et j'en utilise encore rarement — du digoxine, qui est à la base un antiarythmique qui peut être intéressant, associé à un bêta-bloquant ou à un inhibiteur calcique non dihydropyridinique, pour traiter l'obstruction chez ces patients, une obstruction qui encore une fois va donner des symptômes ou va être associée à un risque de mort subite.

Je me suis permis de mettre cet éditorial sur la diapositive parce qu'à l'époque sont arrivées les thérapies interventionnelles, avec la myomectomie septale, qui est une technique un peu plus ancienne — mais on connaît l'appétence des cardiologues pour la cardiologie interventionnelle —, et est arrivée une technique dite d'alcoolisation septale. Dans les deux cas, on va parler d'une technique interventionnelle de réduction septale, l'idée étant d'aller retirer le pourcentage septal et la zone hypertrophiée qui va gêner à l'obstruction au sein du ventricule.

À l'époque où la cardiologie interventionnelle s'est emparée de l'alcoolisation septale s'est posé la question de comparer la myomectomie (la chirurgie de réduction septale) à la thérapie interventionnelle d'alcoolisation septale, en sachant que la question versus médicament ne s'était pas posée, pour des raisons probablement de lobbying de spécialités. Il a été admis à cette époque qu'il était strictement impossible de faire une étude randomisée sur des critères durs de mortalité pour répondre à cette question, étant donné la prévalence de la maladie, et je vous ai mis ici le petit algorithme qui a amené à montrer qu'on n'aurait jamais suffisamment

de patients randomisés dans chaque groupe avec suffisamment de puissance pour répondre à la question posée.

Il a donc été admis par la communauté médicale, à tort ou à raison, qu'on n'était pas en mesure de faire des études randomisées avec des critères de mortalité dans cette pathologie de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive pour répondre à la question de la meilleure thérapeutique pour l'obstruction.

Notez ici que je me suis focalisé sur les problématiques interventionnelles, mais que la problématique reste la même pour une thérapeutique pharmacologique.

Sur la diapositive suivante, c'était pour rappeler rapidement les points critiques sur les études qui ont été proposées. Sur la population qui a été étudiée dans les études, je retrouvais la population que l'on peut avoir au quotidien, que ce soit en termes de profil d'âge, de symptomatologie ou de comorbidités. J'ai donc estimé, et en tout cas c'est l'idée que j'en ai, que la population était extrapolable.

Ensuite, je vous ai mis des interrogations parce qu'il en persiste toujours. Dans les études, on ne sait pas quelle est la localisation de l'obstruction. On la définit comme étant sous-aortique, mais on sait qu'on peut avoir des obstructions à différents niveaux du ventricule. Étant donné le mécanisme physiopathologique du médicament, j'aurais tendance à dire que cela marche sur l'ensemble des obstructions. Ceci dit, la question peut se poser. Quid des valvulopathies mitrales ? La cardiomyopathie hypertrophique obstructive est associée à des valvulopathies mitrales, et ce sont des éléments que nous n'avons pas tellement dans les publications et qui peuvent potentiellement faire varier le cours évolutif de la pathologie. Ce sont des questions que l'on pourrait poser.

Quid de la dysfonction diastolique, qui n'était pas précisée ? La question que l'on a, quand on a des patients symptomatiques, est de savoir quelle est la part de l'obstruction et quelle est la part de la dysfonction diastolique. Je vous parle ici de questions purement scientifiques auxquelles les cardiologues auraient aimé avoir quelques réponses, et c'était histoire d'alimenter la discussion.

Le choix du comparateur, c'est le pic de consommation d'oxygène et les symptômes. Étant donné l'absence de possibilité d'arriver sur des critères durs, ne serait-ce que de mortalité voire d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui reste rare, il me semble que le pic de consommation d'oxygène est un bon paramètre. Autant, les symptômes relèvent d'une subjectivité, autant, le pic de consommation d'oxygène est une donnée quantitative réalisée sur un patient chez qui on force un effort maximum.

Pour avoir participé à l'étude EXPLORER, pour le coup, ils étaient extrêmement stricts sur la réalisation de cet examen, avec une séparation des personnes qui faisaient cet examen par rapport aux échographies, et ensuite une validation par une sorte de laboratoire externe de la technique. À mon sens, ce comparateur est rigoureux dans l'aspect quantitatif qu'il apporte au retentissement de cette pathologie.

Ensuite, certes les symptômes sont subjectifs, mais dans cette étude, on avait une franche amélioration qui laissait, je pense, peu de place à la variabilité.

Selon moi, la tolérance était bonne.

Pour répondre aux questions qui m'étaient posées, je pense qu'il n'y a pas d'impact sur la morbidité. Cela dépend de ce que l'on met sous la morbidité, mais je ne peux pas dire à proprement parler qu'on ait d'impact sur la morbidité telle qu'on l'entend dans la cardiologie, avec l'impact sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou sur la mortalité.

Y a-t-il un impact sur l'organisation des soins ? Oui, puisqu'on l'a vu à travers ce qui vous a été présenté sur VALOR. On va diminuer la nécessité de recours aux thérapeutiques interventionnelles chirurgicales ou à la cardiologie interventionnelle sous la forme de l'alcoolisation.

Oui, il y a un impact sur la qualité de vie de façon formelle. On l'a vu sur les symptômes, sur la capacité fonctionnelle à l'effort et sur la qualité de vie, comme cela a été présenté précédemment.

Concernant la place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique, à mon avis c'est une deuxième ligne en cas d'échec de la ligne des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques.

La population doit être ciblée, mais je pense que cela a été dit. Cela doit être les CMH obstructives symptomatiques — et pas les asymptomatiques — et en deuxième ligne.

Les recommandations particulières, mais c'est très bien détaillé dans le dossier de l'industriel, c'est un suivi échocardiographique pour s'assurer que la fraction d'éjection ne se modifie pas.

J'avais mis juste cette parenthèse. Le congrès européen de cardiologie vient de se terminer. Vous avez cette publication qui est sortie sur la prise en charge des cardiomyopathies et d'ores et déjà, le congrès européen positionne le médicament dans cette indication. Vous voyez qu'il apparaît ici en classe IIa, en deuxième ligne dans la CMH obstructive, avec un gradient à plus de 50 millimètres. La société européenne la positionne d'ores et déjà comme cela en disant qu'elle ne peut pas le positionner en première ligne étant donné que les preuves restent sur ces deux seules études qui ont été présentées.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, c'est important. Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Olivier Lairez a dit et très bien dit l'essentiel sur la maladie et sur ce nouveau produit. Je me limiterai à contextualiser les données qu'il nous a présentées et à vous proposer quelques éléments de réflexion et de synthèse susceptibles de guider l'évaluation de la commission.

Tout d'abord, je voudrais vous dire que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive tient une place tout à fait particulière en cardiologie pour plusieurs raisons. C'est une maladie génétique, elle a des particularités anatomiques et dynamiques avec ce phénomène très singulier d'obstruction dynamique. Enfin, elle est associée au risque précoce de mort subite, surtout chez le sujet jeune, lors des activités sportives, et au risque plus tardif d'insuffisance cardiaque.

On peut s'étonner, compte tenu de l'intérêt clinique très vif pour cette pathologie, de voir que les preuves qui soutiennent la stratégie thérapeutique sont de faible niveau. Les recommandations internationales qu'a résumées Olivier Lairez, y compris les plus récentes, reposent pour l'essentiel sur des données observationnelles et donc sur les acquis de l'expérience, en sachant que l'expérience est ancienne pour les trois classes de médicaments recommandés, plus de cinquante ans pour les bêta-bloquants, plus de quarante ans pour les inhibiteurs calciques et une vingtaine d'années pour le disopyramide.

Les essais de phase 3 sont extrêmement rares. Je n'en connais que trois, de petite taille, avec une courte durée d'observation, et des critères de jugement de pertinence clinique discutables.

En fait, parmi ces trois essais, un seul à mon avis mérite considération. C'est cette étude danoise récemment publiée qui a comparé le métoprolol et un placebo avec les mêmes critères d'inclusion et les mêmes critères de jugement que l'étude EXPLORER. Malgré ses particularités méthodologiques, avec un cross-over de courte durée, cette étude est intéressante car elle apporte des informations objectives sur ce qu'on peut attendre d'un bêta-bloquant non vasodilatateur dans cette affection. Olivier Lairez vous a rappelé que c'était la priorité en première ligne jusqu'à présent dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Comme attendu, le gradient intraventriculaire gauche est significativement réduit. Il existe une amélioration fonctionnelle évaluée grossièrement sur la classe NYHA. Par contre, le pic de VO₂ n'est pas modifié, contrairement à ce qui est observé avec mavacamten. Surtout, l'amélioration du score de qualité de vie, utilisant le même score qu'EXPLORER, le score KCCQ, est modeste et non cliniquement pertinente, avec une différence moyenne de 2 points.

Il est intéressant d'ailleurs de noter que cette étude, qui apporte une certaine forme de validation a posteriori des bêta-bloquants, est concomitante de l'étude EXPLORER avec mavacamten, c'est-à-dire un lancement en 2017, une publication en 2020 pour EXPLORER, et une année plus tard, en 2021, pour l'étude danoise. On peut donc dire qu'il n'existait pas véritablement de preuve solide de l'efficacité des bêta-bloquants lorsqu'EXPLORER a été conçue.

Je vous propose de revenir très brièvement aux recommandations 2023 sur lesquelles Olivier Lairez a conclu. Pour la première fois, elles donnent une place à mavacamten dans la stratégie thérapeutique en lui accordant une valorisation de classe IIa et en le situant en deuxième ligne chez les patients contre-indiqués ou intolérants ou insuffisamment améliorés par un traitement conventionnel, qui correspond en gros au traitement de fond qui est évoqué dans l'indication clinique demandée pour CAMZYOS par le laboratoire.

J'ai essayé de résumer sur cette slide ce qui me semble être les points forts et les limites actuelles de CAMZYOS. Les points forts, c'est tout d'abord le mécanisme d'action qui est à l'évidence très innovant. Les produits jusqu'alors utilisés étaient des inotropes négatifs non spécifiques et pour la première fois, on a un médicament qui agit directement sur le métabolisme du sarcomère, et donc sur les mécanismes intimes de la maladie.

Le deuxième point fort est que si l'on fait abstraction de l'étude danoise concomitante sur métoprolol, CAMZYOS est le premier médicament à avoir fait l'objet d'une évaluation

scientifiquement solide dans l'indication CMHo avec les deux essais de phase 3, EXPLORER et VALOR, qui ont été présentés.

Troisièmement, il apporte des preuves robustes d'une amélioration sur les symptômes, la tolérance à l'effort validée de façon rigoureuse par le pic de VO₂, et la qualité de vie.

Je fais un petit focus sur la qualité de vie. Le score KCCQ est aujourd'hui la référence pour évaluer la qualité de vie dans l'insuffisance cardiaque et les maladies du myocarde. Dans les grandes études sur l'insuffisance cardiaque, en particulier avec les gliflozines, les différences en faveur du bras actif sont faibles, de 2 à 3 points au maximum. C'est aussi ce qui a été observé dans l'étude danoise avec métoprolol dans la CMHo.

Dans les études EXPLORER et VALOR, nous avons une différence cliniquement pertinente importante de près de 10 points en faveur du bras actif et ce bénéfice est retrouvé identique dans les deux études.

Enfin, dernier point positif, la tolérance générale du produit apparaît satisfaisante dans les limites d'un suivi de 30 semaines.

Les limites du dossier actuel sont l'absence de comparaison directe, en particulier avec les bêta-bloquants, qui restent les médicaments recommandés en première ligne, mais on a vu que le premier essai randomisé sur les bêta-bloquants était concomitant de l'étude EXPLORER et était aussi un essai versus placebo, ce qui relativise la portée de ce point.

La deuxième limite est l'absence de données de morbidimortalité. Je vais y revenir dans un instant.

La troisième limite est le faible recul de 30 semaines dans l'étude randomisée. Une étude d'extension est en cours sur 2 ans. Peut-être apportera-t-elle des informations utiles, en particulier sur la tolérance.

Enfin, compte tenu du mécanisme d'action, on garde un œil très attentif sur la tolérance myocardique et le risque potentiel de dysfonction systolique VG. Actuellement, cela se passe plutôt bien. On sait seulement que 2 patients de l'étude VALOR ont vu leur fraction d'éjection s'abaisser en dessous de 50 %, avec un retour à la normale à l'arrêt de traitement. Ceci dit, c'est un point de surveillance qu'il faut bien sûr noter.

Je dis quelques mots sur la morbidimortalité. Comme Olivier Lairez, je pense qu'il sera très difficile de démontrer un effet avec ce produit dans l'indication concernée. Cela tient à l'incidence et au délai de survenue des deux principales complications. La mort subite survient essentiellement chez les sujets jeunes. Le surrisque diminue avec l'âge et on l'a vu, l'âge moyen des patients symptomatiques qui sont inclus dans des études contrôlées est plutôt élevé, compris entre 55 ans et 60 ans.

Par ailleurs, il faut savoir aujourd'hui qu'on sait identifier les patients à haut risque de mort subite et chez ces patients, il est de règle d'implanter prophylactiquement un défibrillateur automatique. Cette pratique s'est largement développée chez le sujet à haut risque, réduisant le risque de mort subite.

Le deuxième risque important est l'insuffisance cardiaque, avec des événements quantifiables, c'est-à-dire en particulier les hospitalisations pour décompensation, mais là, il s'agit d'une complication tardive qui est liée en particulier à la survenue terminale d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. Une telle évolution est observée dans environ 10 % des cas.

Je reste donc, comme Olivier Lairez, réservé sur la faisabilité d'une étude de morbidité, même en combinant tous les événements majeurs liés à la maladie (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, événement rythmique, accident thromboembolique).

Je m'arrête là et nous en discuterons après sur les propositions d'évaluation.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Pour éviter de faire sortir et entrer l'expert et pour avoir une discussion commune, nous allons embrayer sur l'accès précoce et nous regrouperons les questions après, qui seront sûrement communes puisque l'indication est la même.

Un chef de projet, pour la HAS. - Oui. Je fais juste un bref rappel. En effet, l'indication AMM est chez les patients adultes pour le traitement de la CMHo symptomatique de stade II-III, et l'indication de l'AP post-AMM est la même que le périmètre de restriction demandé par le laboratoire, à savoir chez les patients qui ont des symptômes persistants sous traitement de fond de la CMHo.

Je ne reviens pas sur les données disponibles, ce sont exactement les mêmes, les deux études de phase 3, EXPLORER et VALOR. Au niveau du plan de développement, il est à noter qu'on n'attend pas d'autres résultats d'études de phase 3. Il y a une étude d'extension dont nous avons l'analyse intermédiaire pour ce dossier, qui est une étude de tolérance à long terme, l'étude MALVA-LTE. Ensuite, il y a une étude en vie réelle, DISCOVER, qui est en cours. Il y a une étude de phase 3 en ouvert, non bras, mais chez des patients japonais. Notez que l'EMA a demandé, pour le suivi de pharmacovigilance, une étude de sécurité post-inscription qui est en cours.

Je vais laisser à nouveau la parole à nos experts qui vont simplement revenir sur l'éligibilité aux quatre critères.

M. le Pr COCHAT, Président. - Voilà. C'est juste le côté accès précoce.

M. le Pr LAIREZ. - Je vous remercie. Cela va être plus court et Monsieur Daubert a parfaitement complété ce que je disais.

En termes de gravité, vous l'avez compris, il y a l'insuffisance cardiaque mais qui est tardive, et la mort subite. Encore une fois, le calcul qui nous est donné pour la mort subite est un calcul à partir d'un score de risque que nous propose la Société européenne de cardiologie, qui dépend du degré et du gradient d'obstruction. Encore une fois, ceci dit, cela ne fait peut-être pas un lien de causalité. C'est une association. Faut-il en faire une causalité ? Cela peut être plus discutable.

Vous voyez que les deux risques sont là. Cela reste une pathologie très invalidante pour nos patients, en termes de symptômes. C'est-à-dire que les patients jeunes qui ont une dyspnée

de stade 1, ce ne sont pas forcément des dyspnées extrêmement hautes, mais ce sont des patients jeunes qui sont très actifs, et les patients plus âgés ont des dyspnées plus évoluées. Dans tous les cas, c'est une pathologie ressentie au quotidien.

La rareté est compliquée parce qu'on n'a que ce type de données de screening systématique. C'est pour cela que dans nos cours et partout dans les sociétés savantes on voit que c'est 1 sur 500. Ce sont des études échocardiographiques, avec ici un septum à 13 millimètres qui n'est pas forcément une épaisseur septale très élevée, mais peu importe. On vous dit que c'est 1 sur 500 en excluant toutes les causes secondaires et toutes les causes antérieurement connues. Ensuite, c'est à vous de juger si vous estimez que c'est rare ou fréquent.

Aujourd'hui, c'est sur cette seule étude que l'on se base pour parler de prévalence, sachant que c'est une pathologie génétique et qu'on a une manifestation électrocardiographique avant d'avoir une manifestation morphologique. Je veux dire par là que vous pouvez être porteur de l'anomalie, ou que l'on trouvera des anomalies électriques, et pourtant, vous n'aurez pas encore d'hypertrophie, donc il est très difficile de définir la véritable prévalence.

Concernant le caractère invalidant, il y a l'insuffisance cardiaque qui peut être due à de l'obstruction ou à la dysfonction diastolique. Dans tous les cas, c'est une pathologie qui est symptomatique au quotidien. Je fais une petite parenthèse. Le mavacamten a montré des preuves, au travers d'études ancillaires, sur la diastole. Actuellement, nous sommes en cours de recrutement dans la cardiomyopathie hypertrophique non obstructive, parce que la molécule aurait — et je dis bien « aurait » — un impact aussi sur la dysfonction diastolique.

Vous l'avez vu, les alternatives thérapeutiques sont les premières lignes de traitement, qui existent dans la CMH obstructive, les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques, mais je le disais et Monsieur Daubert également, ce sont des données essentiellement empiriques et de faible niveau de preuve.

Concernant le caractère présumé innovant, pour nous, c'est innovant, mais comme cela a été dit par Monsieur Daubert également, c'est dans le sens où c'est pour la première fois un traitement étiologique, qui vient agir sur les ponts actine-myosine et donc diminuer l'inotropisme au niveau de la chambre de chasse et accélérer la relaxation en termes de diastole. Pour nous, c'est un médicament innovant et qui donc vient couvrir un besoin médical qui n'est pas non couvert mais insuffisamment couvert, puisque les premières lignes sont souvent insuffisantes.

Je fais une petite parenthèse. Pourquoi les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques sont-ils souvent limités ? C'est parce que chez ces patients qui ont une dysfonction diastolique, la capacité d'adapter le débit cardiaque se fait soit par la fréquence soit par l'augmentation de votre volume de remplissage, et quand on a une insuffisance cardiaque diastolique, on ne peut pas augmenter son volume de remplissage, donc la seule façon d'adapter le débit est la fréquence cardiaque. Toutes ces thérapeutiques qui ralentissent la fréquence cardiaque viennent paradoxalement aggraver les symptômes, parfois, ce qui fait qu'on se retrouve dans les études avec beaucoup de patients intolérants, alors que dans la vraie vie on n'est pas tous aussi intolérants.

En fait, avec ces médicaments, le bénéfice que l'on obtient d'un côté en limitant l'inotropisme nous bloque de l'autre côté en ralentissant la fréquence cardiaque, d'où l'intérêt d'un nouveau traitement qui va cibler les ponts actine-myosine et qui n'a pas d'effet bradycardisant. C'était ma parenthèse, si je peux me permettre.

La prise en charge peut-elle être différée ? Il y a deux aspects. Est-ce qu'un patient peut tolérer ses symptômes ? Oui, il peut tolérer ses symptômes, il peut attendre. La problématique que l'on va avoir, c'est que du coup on laisse un patient symptomatique et dans l'insuffisance cardiaque, et les symptômes sont corrélés à la mortalité.

Un patient symptomatique va toujours avoir une mortalité augmentée pour un effet direct, mais également pour une augmentation de l'activité des systèmes nerveux sympathiques qui fait que l'on est sur un cœur stressé. Un cœur symptomatique, c'est un cœur stressé qui va faire du trouble du rythme ou qui va ne serait-ce qu'aggraver son insuffisance cardiaque parce qu'on appelle les mécanismes de remodelage.

On peut donc toujours attendre, mais il faut savoir qu'on engage le pronostic en attendant.

Est-ce une maladie rare ? C'est à vous de me le dire, mais on estime rare. Encore une fois, c'est à vous d'en juger. Le comparateur est-il approprié dans l'indication retenue ? Oui, si on considère qu'on est en deuxième ligne et qu'on compare aux traitements standards en deuxième ligne, donc après les bêta-bloquants. Ceci dit, il n'y a pas de comparaison directe aux bêta-bloquants, en sachant que le niveau de preuve des bêta-bloquants était lui-même faible.

Concernant le caractère innovant, oui, parce que pour le coup, la physiopathologie d'action du médicament est innovante et apporte une vraie plus-value, et je vous l'ai expliqué au travers de la différence avec cette bradycardie. Là, on n'a pas d'effet bradycardisant. La mise en œuvre du traitement peut-elle être retardée ? J'ai dit « plutôt oui », dans le sens où encore une fois on peut toujours attendre, mais à partir du moment où on attend, on aggrave le pronostic et on aggrave la cardiopathie. J'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je crois que la discussion porte sur le caractère rare ou non de la maladie, mais c'est « rare ou grave ou invalidant ». S'agissant du caractère invalidant et grave, on en a la preuve très claire. Concernant la rareté, ce qui est dit habituellement dans les traités de cardiologie, c'est que la prévalence est de 1 pour 500, donc ce ne serait pas une maladie rare, mais comme son diagnostic est difficile, qu'il y a des causes de confusion multiples, il est probable que cette prévalence de 1 pour 500 est exagérée.

Sur l'absence de comparateur approprié, je suis tout à fait d'accord. Si on reste à l'indication demandée par le laboratoire, qui est une indication de deuxième ligne chez des patients qui ont déjà un traitement de fond et qui ne sont pas suffisamment améliorés, je pense qu'il n'y a pas de comparateur existant actuellement dans le domaine pharmacologique.

Sur le caractère innovant, c'est une véritable révolution dans la prise en charge de cette pathologie. On parle ici des formes obstructives, mais c'est probablement, dans la prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques génétiques en général, une évolution majeure, alors que jusqu'à présent on avait des médicaments qui n'étaient absolument pas spécifiques.

Concernant la robustesse de la démonstration, c'est la première fois qu'un médicament, dans cette indication, est évalué de façon adéquate avec deux essais de phase 3 qui donnent des résultats tout à fait homogènes. Je pense donc que le caractère innovant est ici démontré.

Est-ce qu'il ne peut être retardé ? C'est toujours une question que l'on se pose dans ce type de pathologie, mais pour les raisons qu'a évoquées Olivier Lairez, je serais plutôt favorable à une réponse « oui ». Ma proposition serait donc de quatre « oui » pour l'AP2 pour cette molécule.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Nous allons passer aux questions. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts pour ces excellentes présentations. J'ai une question quant au comparateur. Quand j'étais sur les bancs de la faculté en second cycle, à la fin des années 1990, on m'expliquait déjà qu'il fallait donner des inhibiteurs calciques bradycardisants ou des bêta-bloquants. J'ai revu la recommandation 2014 de l'ESC et si je ne m'abuse, c'était déjà porté avec le niveau de preuve que vous avez indiqué. On a l'habitude d'accepter des comparateurs pour lesquels il n'y a pas d'AMM. Pourriez-vous rediscuter ce point, s'il vous plaît ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je peux essayer de répondre. D'abord, l'indication dont nous discutons aujourd'hui, ce sont les patients qui sont intolérants ou contre-indiqués ou insuffisamment améliorés par un traitement de fond. Le traitement de fond, c'est en première ligne des bêta-bloquants, en seconde ligne les inhibiteurs calciques à tropisme myocardique, et éventuellement le disopyramide.

Le disopyramide, c'est quand même un peu particulier, d'abord parce que c'est un antiarythmique de classe I, on a beaucoup discuté de cette classe de médicaments il y a trois ou quatre ans, et quelques-uns d'entre vous s'en souviennent, et surtout, c'est un médicament qui a des propriétés anticholinergiques absolument redoutables, et pour tolérer ce médicament lorsqu'on est jeune, surtout, c'est un véritable challenge.

Le traitement de fond, pour le moment, c'est cela.

Mais nous l'avons vu, les seules preuves fortes dont nous disposons, c'est cet essai récent avec le métoprolol qui a été publié après les études mavacamten, qui valide a posteriori les bêta-bloquants, mais jusqu'à présent, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et à la rigueur le disopyramide, n'étaient validés que par les acquis de l'expérience et des données observationnelles. Je crois qu'on est donc autorisé à dire que dans cette indication, chez les patients qui ont déjà un traitement de fond et qui restent symptomatiques, il n'existe pas de comparateur actuellement pertinent.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-être que ma question n'est pas adaptée et je vous prie de m'en excuser, mais l'extrapolation dans cette sous-population, pour vous, est adossée à des résultats d'études, puisque ce n'était pas les critères d'inclusion. Est-ce que je me trompe en disant cela ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Si, c'était un critère d'inclusion. D'ailleurs, la grande majorité des patients étaient sous bêta-bloquants ou inhibiteur calcique.

M. le Pr LAIREZ.- Les trois quarts des patients dans l'étude étaient sous bêta-bloquants et 20% sous inhibiteur calcique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me pose la question de la place des traitements interventionnels de réduction dans la stratégie thérapeutique et notamment leur place comme comparateurs pertinents éventuels. La question est peut-être naïve, mais cela me pousse à rebondir sur le critère d'évaluation principal de la deuxième étude. Est-il pertinent de retarder ce recours aux thérapeutiques interventionnelles, ou est-ce qu'en termes de bénéfice à long terme, le traitement interventionnel n'est pas supérieur pour les patients ?

M. le Pr LAIREZ.- Si je peux me permettre, il n'y a pas de preuve du traitement interventionnel. En plus, je vous ai parlé des réductions septales, mais Monsieur Daubert en parlera mieux que moi, pendant des années, on faisait de la stimulation ventriculaire droite pour lutter contre le gradient intraventriculaire gauche. Toutes les thérapeutiques interventionnelles n'ont pas de niveau de preuve. Du coup, on ne peut pas se comparer à elles.

Ensuite, on aurait pu imaginer faire une étude randomisée contre thérapeutique interventionnelle. Ceci dit, on aurait eu la même problématique de l'endpoint primaire, à savoir qu'on aurait dû avoir des endpoints substitutifs tels qu'ils étaient. Pour être tout à fait franc, en pratique clinique, nous évitons d'aller sur l'interventionnel, qui est grevé d'une certaine iatrogénie.

Il y a de la mortalité qui est relativement faible, qu'elle soit chirurgicale ou interventionnelle. Ceci dit, on fait peu de myomectomies en France. On fait beaucoup d'alcoolisations septales, par exemple, qui se grevent de blocs de branche qui nécessitent ensuite de la mise en place de dispositifs de stimulation. On peut faire de la CIV. Il y a quelques complications qui font que nous avons recours à l'interventionnel systématiquement en dernier recours, ce qui fait que le comparateur immédiat est plutôt pharmacologique.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Pour suivre la réponse d'Olivier Lairez, il y avait deux grandes orientations non interventionnelles. Il y avait d'une part la réduction septale et d'autre part un moyen plus simple qui était la stimulation double chambre. Sur la stimulation double chambre, j'ai réalisé il y a un peu plus de trente ans maintenant une étude contrôlée relativement importante avec un collègue suisse et nous avons été incapables, dans le cadre d'une étude contrôlée avec les mêmes endpoints que ceux que l'on utilise aujourd'hui, de démontrer l'efficacité clinique de la stimulation double chambre. C'est peut-être pourquoi les collègues qui s'occupent de réduction septale n'ont jamais testé non plus leur thérapie dans le cadre d'études comparatives.

M. le Pr LAIREZ.- Encore une fois, les techniques de réduction septale n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci, Pierre, on vient de répondre à mes questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Francis ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- J'avais deux questions. Aurions-nous des raisons de penser que l'efficacité est fonction de l'évolutivité de la maladie ?

Dans le fond, si j'ai bien compris l'indication, c'est un médicament qui va être placé en deuxième ligne. On comprend qu'il y a un recul de plus de quarante ans sur les bêta-bloquants, mais on voit aussi que les preuves d'efficacité sont relativement récentes. Sans reprendre la notion de comparaison directe avec les bêta-bloquants, dans le fond, pourquoi ne le positionne-t-on pas en première ligne ?

M. le Pr LAIREZ.- Pour répondre à votre première question sur l'évolutivité de la maladie, je vous rejoins tout à fait et je vais même aller plus loin. On a de l'obstruction qui donne des symptômes, c'est indéniable. On est capable de mesurer de façon quantitative le degré d'obstruction au travers du gradient, donc on peut, de façon indirecte, mesurer l'évolutivité de cette obstruction. Est-ce qu'elle diminue ? Est-ce qu'elle augmente ? Il faut faire attention, c'est très dynamique. On peut avoir une grosse obstruction le matin qui disparaît le soir. C'est très variable, c'est très dynamique. C'est un paramètre.

Le deuxième paramètre, c'est qu'on a une dysfonction diastolique. Dans ces populations-là, faire la part des symptômes entre la dysfonction diastolique et l'obstruction est toujours délicat. C'est pour cela que je l'ai mis dans mon rapport sur les paramètres à récupérer si vous autorisez un accès précoce. Quant à faire une échographie, je demanderais le recueil des paramètres de diastole, parce que cela pourra aider dans l'avenir à positionner la thérapeutique.

Ceci dit, je vous le disais, les études commencent à sortir pour l'étudier dans la diastole, parce que cela fonctionne aussi sur la diastole.

Ensuite, pourquoi ne pas le positionner en première ligne ? Pour être tout à fait franc, intellectuellement, on y serait tenté, mais comme le disent très bien les recommandations de l'ESC qui viennent de sortir sur la prise en charge des cardiomyopathies, étant donné le niveau de preuve et peut-être aussi en l'absence de comparaison directe, et du fait de l'expérience des cardiologues qui ont l'habitude quand même d'avoir utilisé toute leur vie ces thérapeutiques, ils les positionnent en deuxième ligne. Je vous avoue qu'intellectuellement, peut-être que cela va glisser comme cela à terme. Je vous parle de glissement.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce serait d'autant plus logique, si on refait un peu l'histoire, que la molécule mavacamten a été isolée et publiée dans Science en 2010, et cette molécule avait été démontrée capable de prévenir le développement de l'hypertrophie sur un modèle murin de cardiomyopathie hypertrophique d'origine génétique par mutation sur le gène de la bêta-myosine. Il est donc possible que dans un avenir assez proche on descende à

la première ligne, mais ce n'est absolument pas démontré actuellement, et peut-être aussi que l'on teste la possibilité de prévenir le développement de l'hypertrophie à un stade encore beaucoup plus précoce.

M. le Pr LAIREZ.- Pour rebondir sur ce commentaire et sur votre question, on pourrait ajouter que ce sont des pathologies essentiellement génétiques pour lesquelles on n'a pas toujours une mutation pathogène, mais ceci dit, on a de nombreuses mutations décrites dans cette pathologie, et une question qui serait intéressante à l'avenir est celle de savoir si on a la même réponse thérapeutique en fonction du profil de mutation. Vous disiez qu'il y avait la problématique de la bêta-myosine, mais on a d'autres mutations et peut-être qu'à l'avenir on montrera qu'on a un profil de réponse différent en fonction du profil de mutation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Le temps est terminé. Je suis désolé pour Serge, Albert et François. Merci, Monsieur Lairez, pour votre intervention et vos réponses à nos questions.

(Olivier Lairez quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, c'est pour que nous soyons équitables pour chaque dossier. Cela n'empêche pas que maintenant, vous pouvez poursuivre les questions si c'est encore nécessaire. François ?

M. le Dr LACON, membre de la CT.- J'ai une question sur le critère principal d'évaluation dans EXPLORER. La VO2max, j'entends qu'elle a été faite de façon très rigoureuse, d'accord. Après, je ne sais pas quelle est la pertinence entre le bénéfice et la variation de la VO2max.

Par contre, sur le NYHA, je suis un peu surpris parce que pour moi, c'est vraiment un élément de stadification mais pas un critère d'évaluation. Je trouve que c'est un critère très objectif et qu'il est difficile d'utiliser en termes de critère d'évaluation. J'ai bien vu qu'il était difficile d'avoir des critères de morbidité sur ce sujet vu la durée, mais aurait-on pu avoir d'autres critères d'évaluation que cela sur le sujet ? Je suis un peu insatisfait par ces critères d'évaluation, quand même.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- En ce qui concerne la VO2, ce n'est pas la VO2max, parce que ces patients en sont incapables. C'est le pic de VO2, qui est la mesure la plus précise que l'on ait actuellement pour évaluer la tolérance à l'effort. On a utilisé dans d'autres études, dans d'autres pathologies, le test de marche de 6 minutes que l'on voit souvent revenir. C'est bien sûr beaucoup moins sensible et beaucoup moins spécifique que le pic de VO2 qui reste, pour tous les physiologistes qui s'occupent de physiologie cardiaque, le gold standard.

Cette différence n'est pas considérable. Ceci dit, je pense qu'elle est cliniquement pertinente, parce que dans les études contrôlées auxquelles je faisais allusion tout à l'heure, que j'ai réalisées, soit dans la cardiomyopathie hypertrophique soit dans la resynchronisation cardiaque, nous avons fait des analyses préalables qui nous avaient montré l'excellente reproductibilité du pic de VO2 d'un patient à l'autre dans le temps, et qu'une différence de 1 millilitre par kilogramme et par minute était statistiquement significative et cliniquement pertinente.

D'ailleurs, vous avez vu, dans l'étude métoprolol que j'ai montrée, sous bêta-bloquant, qu'il n'y avait aucune différence sur le pic de VO2. Il y avait même plutôt une tendance à une baisse du pic de VO2 sous métoprolol par rapport au placebo. Pour moi, en termes de tolérance à l'effort, le pic de VO2 reste le meilleur paramètre.

Par ailleurs, sur les symptômes, il y a eu les deux scores de qualité de vie. Il y a le KCCQ avec une différence qui me semble extrêmement pertinente. Je vous ai rappelé les résultats qu'on obtenait habituellement dans l'insuffisance cardiaque. On n'était pas du tout dans le même registre d'effet. Là, c'est un effet qui est beaucoup plus important et qui est cliniquement pertinent. Il y avait un autre questionnaire qui évaluait plus spécifiquement l'intensité de la dyspnée, qui est donc beaucoup plus précis que le NYHA, et qui allait aussi dans le même sens d'amélioration.

Pour moi, si on cherche à évaluer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie, les critères qui ont été retenus ici sont les plus pertinents.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Claude, j'ai juste une interrogation sur le quatrième critère de l'accès précoce, l'urgence du traitement. Dans ta diapositive, quand on voulait savoir si on pouvait avoir une évaluation dans la morbi-mortalité, tu nous dis que même si on faisait un critère composite avec tous les critères de la création jusqu'au moindre trouble du rythme, il nous faudrait une durée d'étude très longue et un nombre de patients qu'on n'obtiendrait jamais.

J'ai compris que cela les améliorerait sur le pic de VO2, qu'on pouvait gagner avec ce que l'on pourrait dire sur le NYHA, mais la morbi-mortalité, c'est ce qu'on attend. Or, il faut beaucoup, beaucoup de patients et beaucoup, beaucoup de temps pour l'avoir, et tu dis qu'il faut commencer maintenant et ne pas attendre que le médicament soit sur le marché pour introduire le médicament. Peux-tu expliquer ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je ne dis pas cela, parce que l'indication telle qu'elle est formulée, ce sont des patients qui restent symptomatiques sous un traitement de fond, c'est-à-dire bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et éventuellement disopyramide, mais personnellement je suis beaucoup plus réservé sur le disopyramide.

Tout cela, la mise en route de ce traitement, prend bien sûr un certain temps pour constater que soit il n'est pas toléré, soit il n'est pas suffisamment efficace. C'est à ce moment-là qu'on fait intervenir le mavacamten. La discussion pourrait se faire avec un traitement non pharmacologique. Quand le patient reste symptomatique avec le traitement de fond habituel, plutôt que d'introduire le mavacamten, pourquoi ne pas discuter un traitement non pharmacologique, c'est-à-dire une thérapie de réduction septale ou éventuellement la stimulation cardiaque si on y croit encore ?

Ici, on reste dans le registre du traitement médicamenteux et il me semble logique, devant un patient qui réunit toutes les conditions que l'on a dites tout à l'heure, qui reste symptomatique sous un traitement de fond, d'introduire le mavacamten sans délai supplémentaire, à partir du moment où on a constaté que ce traitement de fond était

insuffisamment efficace, mais c'est une question que nous nous sommes posée sur un certain nombre d'accès précoces.

M. le Pr COCHAT, Président.- En d'autres termes, pour répondre différemment à la question, est-ce que le fait d'attendre diminuerait les chances d'efficacité du mavacamten ? On ne sait pas cela.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- On ne le sait pas. Honnêtement, on ne le sait pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai trois petites questions. Quel est le pourcentage de patients qui nécessitent de passer de la première ligne à la deuxième ligne ?

Une question ancillaire est la suivante. Dans l'essai mavacamten, il y avait un certain pourcentage de gens qui avaient les bêta-bloquants. Y a-t-il des résultats différentiels entre ceux pour lesquels le mavacamten est en add-on et ceux qui l'ont en monothérapie ?

J'ai une troisième petite question. J'ai entendu que cela intéressait au niveau des ponts actine-myosine. Qu'est-ce qui explique qu'il n'y ait pas d'effets secondaires extracardiaques sur le système musculaire au sens large du terme ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce sont d'excellentes questions auxquelles il n'est pas très facile de répondre. Pour la première, on estime que dans un lot de cardiomyopathies hypertrophiques, il y en a environ 30 % à 50 % qui sont obstructives, donc qui pourraient relever de la thérapeutique. Là-dessus, les patients symptomatiques sont les patients qui vieillissent, qui approchent de la cinquantaine ou de la soixantaine et qui sont les patients qui sont entrés dans ces études.

En gros, on estime que la moitié des patients symptomatiques ne sont pas suffisamment améliorés par les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques pour une raison qui se comprend assez facilement. Ces médicaments limitent de façon importante la fréquence cardiaque, donc créent ce que l'on appelle une incompétence chronotrope, et on a vu que ces ventricules hypertrophiés sont peu compliants et que leur seul moyen d'adaptation est l'adaptation de fréquence cardiaque, ce qui explique qu'un nombre non négligeable de ces patients ne sont pas suffisamment améliorés par les bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques. On arrive donc sans doute à un pourcentage, partant du lot de départ, de l'ordre de 15 % ou 20 %.

Peux-tu me rappeler ta deuxième question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il des résultats différentiels quand le mavacamten est en monothérapie ou en association ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Il y a une étude de sous-groupes qui a été faite, qui n'était pas spécifiée au départ, qui est une étude secondaire qui n'a pas montré de différence dans le bénéfice entre les patients qui étaient déjà traités par bêta-bloquants et ceux qui n'en avaient pas ou qui avaient d'autres molécules, donc la réponse serait a priori qu'il n'y a pas de différence.

La troisième question portait sur d'éventuels effets systémiques de mavacamten. Il est vrai qu'on pourrait en théorie s'attendre à des effets sur la fibre musculaire. En fait, comme tu le sais, la fibre myocardique est de structure et de propriétés tout à fait différentes des fibres musculaires habituelles et l'effet qui est décrit est un effet spécifique sur la bêta-myosine cardiaque. Il ne semble pas y avoir d'effet sur les autres formes de myosine.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose que nous passions au vote. Il y a une demande d'ISP aussi. Nous allons commencer par le droit commun. Je ne pense pas qu'on entre dans les clous de l'ISP.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si, parce que c'est un traitement médicamenteux per os.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, à ce titre.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Le point que je voyais pour l'ISP c'est l'ampleur du bénéfice sur la qualité de vie. C'est vrai que c'est un médicament qui a un effet assez remarquable, qu'on n'attendait pas au départ, qui est très remarquable par rapport aux autres traitements médicamenteux de cette maladie. Bien sûr, on n'a pas d'effet démontré sur la morbidité et on n'en aura pas tout de suite, mais il existe un effet démontré solidement sur la qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. L'autre expert a bien insisté là-dessus aussi.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je n'ai pas fait mes propositions d'évaluation. Si je peux les faire, je pense que le SMR est important, il est difficile de juger autrement. En ce qui concerne l'ASMR, le laboratoire demande une ASMR III. Cela peut se justifier par le caractère très innovant de la molécule, par la qualité de la démonstration sur les critères fonctionnels.

D'un autre côté, c'est vrai que nous n'avons pas d'impact, et que nous n'en aurons pas tout de suite, sur la morbidité, et qu'il y a une petite réserve compte tenu du mécanisme d'action sur l'éventualité d'un effet myocardique délétère à long terme. Or, le recul est encore limité actuellement. Personnellement, j'hésitais entre III et IV.

Quant à l'ISP, il n'y a pas d'effet sur la morbidité, je le répète, mais il y a cet effet très remarquable et très bien documenté sur la qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais en termes de prévalence, comment le situe-t-on ? Il est à 2 sur 500 ? Il faut les deux, l'amélioration de la morbidité et l'amélioration de la qualité de vie. On a l'amélioration de la qualité de vie, mais on n'a pas l'amélioration de la morbidité. C'est pour cela que je ne suis pas sûr qu'on entre dans les clous de l'ISP. Entre l'ASMR III ou IV, nous avons la même hésitation que toi, Jean-Claude. Je vous propose que nous passions au vote en votant l'ISP, le SMR et l'ASMR.

Il faut que nous fassions un miroir parce que le chef de projet me rappelle que l'indication de l'AMM n'est pas exactement la même puisqu'est plus large. L'indication de l'AMM, ce sont toutes les lignes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, c'est uniquement la restriction sur la persistance aux traitements de fond, qui correspond à 90 % à 95 % de la population de l'étude EXPLORER.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous votons pour le miroir aussi, en sachant que nous n'avons pas de données sur ces patients en première ligne, donc il paraît difficile de faire un miroir autre qu'avec un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, nous avons 21 voix contre l'ISP et 1 voix pour. Concernant le SMR, nous avons 22 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 14 voix pour un niveau IV et 8 voix pour un niveau III. Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR important, une ASMR IV, et un SMR insuffisant en miroir. Merci à vous tous.

Nous votons l'accès précoce en commençant par voter favorablement ou défavorablement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix pour et 1 voix contre. C'est donc favorable à une autorisation d'accès précoce.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire