



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 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 - Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons une audition. Nous allons faire entrer le laboratoire.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Claire Rota, le Professeur Albert Hagège et le Docteur Liliane Lamezec rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de BMS. Me confirmez-vous que vous êtes tous là ?

Mme ROTA.- Nous sommes tous là.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est parfait. Nous allons discuter ensemble du dossier de CAMZYOS, qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation, puis nous aurons dix minutes tout aussi précises pour les questions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire BMS pour l'audition à la suite de l'examen de la spécialité CAMZYOS, le mavacamten aux dosages de 2,5 milligrammes, 5 milligrammes, 10 milligrammes et 15 milligrammes en gélules. Pour rappel, le mavacamten est le premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs, allostériques et réversibles de la myosine cardiaque.

L'inscription porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pour les collectivités, donc à l'hôpital, dans l'indication suivante. L'indication de l'AMM est chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique selon les stades II-III de la classification NYHA.

Pour rappel, cette spécialité a obtenu une AMM le 26 juin dernier par procédure centralisée. Il y a également un accès précoce post-AMM en cours selon une décision de la HAS du 21 septembre 2023 dans l'indication du traitement des patients adultes atteints de CMHo avec des symptômes de stade II-III de la classification NYHA, symptômes qui sont persistants sous traitement de fond de la CMHo.

Dans son avis du 20 septembre 2023, la commission a octroyé à CAMZYOS un service médical rendu important uniquement dans un périmètre restreint, à savoir chez les patients adultes pour le traitement de la CMHo avec des symptômes de stade II-III NYHA persistants sous traitement de fond de la CMHo avec un SMR insuffisant dans les autres indications cliniques de l'AMM.

L'ASMR dans le périmètre restreint était une amélioration du service médical rendu de niveau IV compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du mavacamten par rapport au placebo dans deux études contrôlées randomisées de phase 3, EXPLORER-HCM et VALOR-HCM,

respectivement, pour EXPLORER, sur l'amélioration de la capacité physique, donc le pic de VO₂, et sur l'amélioration des symptômes cliniques NYHA à la semaine 30, et, pour l'étude VALOR-HCM, sur la diminution du recours aux procédures de thérapie de réduction septale à la semaine 16 chez des patients adultes avec une CMHo symptomatique et malgré un traitement de fond optimisé pour la majorité des sujets inclus ;

- de la démonstration de la supériorité du mavacamten par rapport au placebo sur des critères qualité de vie évalués à l'aide de scores validés spécifiques de la pathologie à savoir le score clinique du questionnaire KCCQ-23 et les scores du domaine de l'essoufflement du questionnaire spécifique HCMsQ ;
- d'un profil de tolérance acceptable et comparable au placebo selon les données de sécurité issues des études cliniques et au regard d'un besoin médical partiellement couvert ;

mais au regard :

- de l'absence de démonstration d'efficacité du mavacamten sur des critères de morbidimortalité ;
- d'une durée de suivi des études cliniques qui était de 30 semaines pour EXPLORER-HCM et 16 semaines pour VALOR-HCM qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité à long terme de la molécule ;
- d'un effet potentiellement délétère du mavacamten sur la fonction cardiaque, à savoir une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche qui ne peut être exclue chez les sujets à risque, notamment les patients présentant une affection intercurrente grave, telle qu'une infection ou une arythmie ou chez les patients faisant l'objet d'une chirurgie cardiaque majeure.

En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, la commission a conclu que CAMZYOS, le mavacamten, était un traitement de seconde intention dans la CMHo chez les patients adultes avec des symptômes de stade II-III NYHA lorsqu'un traitement de fond optimisé par bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et/ou disopyramide est inefficace ou mal toléré.

Je laisse la parole au laboratoire.

Mme ROTA.- Merci. Je vais projeter ma présentation. Bonjour à tous et merci de nous recevoir aujourd'hui pour échanger sur notre médicament CAMZYOS.

Comme cela vient d'être dit, c'est un médicament de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Je suis Claire Rota, Directeur accès au marché pour BRISTOL MEYERS SQUIBB, et je suis accompagnée aujourd'hui du Professeur Hagège, qui est chef du département cardiovasculaire à l'hôpital européen Georges Pompidou et du Docteur Lamezec, qui est Directeur médical pour BRISTOL MYERS SQUIBB.

Comme cela vient juste d'être dit par le chef de projet, une ASMR IV a été attribuée à CAMZYOS. Dans les textes, une ASMR IV traduit une démonstration ou une quantité d'effet non optimale dans un contexte médical donné. Ce que nous souhaitons aujourd'hui, c'est reconsidérer ce niveau d'ASMR pour CAMZYOS et proposer une ASMR de niveau III.

Je vais tout de suite laisser la parole au Professeur Hagège qui va développer en particulier les éléments suivants : le contexte médical de cette pathologie, qui est spécifique, puis la quantité d'effet du médicament CAMZYOS.

M. le Pr HAGEGE.- Bonjour à tous. Je suis cardiologue à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et je dirige le centre de référence maladie rare cardiomyopathies dans cet hôpital depuis une quinzaine d'années. J'ai été aussi principal investigateur en France pour de nombreuses études thérapeutiques dans cette maladie, dont EXPLORER et MAVA-LTE dont nous allons parler.

Je vais d'abord dire un mot sur les patients atteints de cette pathologie génétique, souvent familiale, qui est source de signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque, puisque cela donne essentiellement de l'essoufflement d'effort, et qui sont très différents des patients insuffisants cardiaques habituels que l'on suit en cardiologie parce que d'abord, ce sont des patients qui sont souvent encore jeunes, avec une gêne dans la vie de tous les jours, avec un fort impact psychosocial, familial et professionnel.

Ils sont peu hospitalisés par rapport aux insuffisants cardiaques classiques que l'on connaît, mais dans un registre que nous avons fait avec la société française de cardiologie depuis plusieurs années, qui s'appelle REMY, un registre national, 72 % des patients sont symptomatiques, l'immense majorité en stade II ou III.

Cette gêne fonctionnelle est liée essentiellement à la présence d'un obstacle à l'éjection du ventricule gauche, la fameuse obstruction dont nous avons déjà parlé, que l'on peut chiffrer en échographie par la mesure au repos, à l'effort ou à défaut lors d'une manœuvre que l'on appelle la manœuvre de Valsalva, du gradient de pression dans le ventricule gauche en millimètres de mercure.

Par consensus, au-dessus de 30, les gens ont des CMH obstructives, et au-dessus de 50, l'obstruction est importante.

On a de grands registres internationaux, comme SHARe sur près de 4 000 patients, qui ont montré que les patients qui ont une CMH, qui sont suivis pendant un temps très long par les cardiologues, cumulaient au fur et à mesure du temps des événements cardiologiques, et 50 % environ des patients ont fait un événement cardiologique majeur à 60 ans d'âge. Ce n'est pas rien.

L'espérance de vie en bonne santé est donc très impactée au long cours, sans réelle alternative médicamenteuse pour les patients obstructifs ayant des symptômes persistants sous bêtabloquants ou VÉRAPAMIL, qui sont les médicaments les plus utilisés en France. Ces médicaments sont d'ailleurs très souvent incomplètement efficaces, puisque par exemple l'obstruction persiste dans plus de 80 % des cas sous bêtabloquants et seules les procédures invasives sont très efficaces, mais elles ont une morbidité et une mortalité loin d'être négligeables.

CAMZYOS constitue dans cette affection un véritable changement de paradigme thérapeutique en agissant, et c'est la première fois, sur la principale anomalie moléculaire de la maladie, c'est-à-dire en inhibant les liens entre deux molécules myocardiques, l'actine et la myosine. Ces liens sont trop nombreux et sont source d'hypercontractivité qui conduit à l'obstruction.

Ce mécanisme d'action spécifique du produit, qui a pour objectif la diminution de l'obstruction et en conséquence des symptômes est documenté par un programme expérimental et clinique très robuste puisque cela part de la souris transgénique aux études humaines des phases 1, 2 et 3. Tout ceci prend d'autant plus de valeur que l'on n'a pratiquement pas d'étude randomisée ou d'études expérimentales avec les produits que l'on utilise aujourd'hui dans cette maladie.

Nous avons donc essentiellement trois études :

- EXPLORER, qui est une étude de phase 3 de supériorité multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle, de CAMZYOS versus placebo étudiant l'efficacité et la tolérance du produit sur des critères pertinents et hiérarchisés (capacité d'effort, symptômes, obstruction et qualité de vie) ;
- VALOR, qui est une autre étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, qui évalue CAMZYOS versus placebo sur l'éligibilité à la réduction septale par thérapeutique invasive, alcoolisation ou chirurgie ;
- MAVA, qui est une étude de phase 3, multicentrique en ouvert, qui est en fait la suite d'EXPLORER, où les patients qui sont dans EXPLORER continuent avec le produit en ouvert, et qui permet d'avoir une idée de l'efficacité et de la tolérance à long terme.

Ces trois études donnent des résultats parfaitement homogènes en faveur du produit sur l'obstruction liée à la maladie et très spectaculaires en ce qui concerne l'amélioration fonctionnelle et la qualité de vie.

Regardons d'abord EXPLORER. Le critère principal d'évaluation du bénéfice clinique est la capacité d'effort et les symptômes. Ce critère principal composite d'EXPLORER est atteint deux fois plus fréquemment chez les patients sous traitement que sous placebo. Cette amélioration des symptômes et de la capacité objective d'effort, jugée sur la VO₂ d'effort, est atteinte chez un tiers des patients sous traitement contre 1 sur 7 sous placebo. C'est une différence hautement significative.

Il faut noter tout de même que nous n'avons pas d'étude avec les bêtabloquants sur la capacité d'effort et les symptômes. Nous en avons une seule, en double aveugle, qui date de 2021, qui étudie le MÉTOPROLOL versus placebo chez ces patients-là. On s'aperçoit en fait que le bêtabloquant améliore les patients modérément, mais qu'il n'a aucun effet sur la capacité d'effort qui est le critère objectif d'amélioration fonctionnelle. C'est la seule étude.

Dans EXPLORER, les bénéfices cliniques sur l'obstruction, la capacité d'exercice et les symptômes étaient des critères secondaires hiérarchisés préspecifiés. Ils sont tous sortis favorablement. De plus, 65 % des patients traités ont vu leurs symptômes s'améliorer d'au

moins une classe NYHA. Tout ceci s'accompagne d'une diminution spectaculaire et hautement significative des biomarqueurs de souffrance myocardique objectifs que sont le NT-proBNP circulant et la troponine circulante. Cela aussi, c'est une nouveauté dans cette maladie.

Plus encore, la moitié des patients voient leur obstruction disparaître complètement. Deux tiers n'ont plus d'obstruction importante, donc supérieure à 50, et n'ont donc plus d'indication potentielle à une procédure d'ablation septale, et tout ceci s'accompagne d'une amélioration sous traitement des symptômes évalués par la classe NYHA.

En résumé, la moitié des patients deviennent rapidement asymptomatiques et le restent en fin d'étude. Environ 80 % des patients en stade III ne le sont plus en fin d'étude et ces résultats se maintiennent à long terme à plus de 2 ans en moyenne dans l'étude d'extension MAVALTE.

Il y a ce bénéfice clinique sur la qualité de vie – et encore une fois ce sont des critères secondaires hiérarchisés – qui est absolument remarquable et qui, en fait, se retrouve lorsqu'on met en route un traitement comme celui-là chez les patients. Il se retrouve à l'évidence. On a l'amélioration du score de qualité de vie de référence, le score de référence de l'insuffisance cardiaque, le Kansas City Questionnaire, qui est considérablement amélioré à 30 semaines, avec plus de 9 points d'amélioration. Pour vous donner une idée de ce que cela représente, si vous prenez le score KCCQ dans PARADIGM avec ENTRESTO dans l'insuffisance cardiaque classique, le score augmente de 1,3 point et le même score dans DAPA-HF, avec FORXIGA, augmente de 2,3 points. Là, on est pratiquement à 5 ou 6 fois plus d'amélioration.

Plus encore, si on utilise un questionnaire spécifique à la maladie pour étudier la qualité de vie de ces patients, l'amélioration reste comparable, renforçant encore la robustesse des résultats que l'on observe. Ces bénéfices se maintiennent à long terme dans MAVALTE avec une tolérance qui est comparable au placebo.

Il y a une autre étude qui est intéressante, c'est VALOR, qui a étudié le bénéfice de CAMZYOS sur l'éligibilité à la réduction septale, qui est le critère principal d'évaluation. On a 112 patients qui ont accepté d'être adressés dans un centre de référence, en l'occurrence la Cleveland Clinic aux États-Unis, pour ablation septale par alcoolisation ou chirurgie. Ils sont donc tous très symptomatiques, en stade III, tous très obstructifs à plus de 50 millimètres de mercure, et on a constaté l'échec de la prise en charge médicale habituelle de leur maladie par les médicaments habituels.

À l'arrivée, ils sont randomisés. Soit on prend du CAMZYOS soit du placebo, et ils sont réévalués 16 semaines plus tard avec deux questions. Le patient est-il toujours candidat à une ablation selon les recommandations internationales (stade III NYHA ou plus de 50 millimètres de mercure, et plus de 5 ans) ? Souhaitez-vous toujours avoir une ablation ?

Quand on regarde uniquement la première question, « sont-ils toujours candidats ? » ou même les deux questions, on s'aperçoit que les réponses sont les mêmes. Moins de 1 patient sur 5 sous traitement reste éligible à une ablation contre deux tiers des patients qui sont sous placebo.

C'est un résultat hautement significatif. Cela veut dire que plus de 80 % des patients sous traitement ne sont plus éligibles à une ablation si l'on suit les recommandations internationales. C'est donc une véritable alternative à l'ablation septale par alcoolisation, qui le plus souvent n'a pas 100 % d'efficacité, ou à la chirurgie, peu faite en France parce que grevée d'une morbidimortalité non négligeable.

Plus encore, dans cette maladie-là, le KCCQ est augmenté aussi de 9,4 points, comme dans EXPLORER. Enfin, on ne note aucun événement indésirable grave sous MAVA. On a deux patients qui ont arrêté le produit à cause d'une fraction d'éjection qui s'est altérée, mais tout cela a récupéré à l'arrêt du produit, on a pu réintroduire le médicament à une dose plus faible.

Si l'on observe la tolérance de CAMZYOS à 30 semaines par rapport au placebo dans EXPLORER et en ouvert dans MAVA-LTE (à plus de 2 ans en moyenne dans MAVA-LTE sous traitement), on constate dans EXPLORER une tolérance absolument comparable au placebo sur tous les items évalués et dans MAVA-LTE, aucun réel nouveau signal à long terme.

Bien sûr qu'il y a des baisses de fraction d'éjection qui ont été rapportées rarement avec ce produit, mais qui existent. Elles ont toutes été réversibles à la suspension du traitement. Elles n'ont pas empêché la reprise du traitement à une dose plus faible et l'efficacité du produit. C'est exactement l'expérience que l'on a, lorsqu'on a participé à ces études, d'abord en aveugle puis en ouvert, et cela justifie le schéma de prescription clinique des RCP qui est basé sur une surveillance clinique et échographique assez rigoureuse.

En résumé, et après avoir utilisé ce produit chez nos malades à Pompidou dans EXPLORER et MAVA-LTE, on constate, chez la plupart des patients avec CMHo qui restent obstructifs et symptomatiques sous traitement médical standard habituel, une amélioration clinique rapide, importante, évidente, soutenue, et qui ne pose pas de problème une fois la posologie optimale fixée une fois pour toutes. C'est-à-dire qu'à plus long terme, on n'a pas de problème, on ne change plus la dose et tout se passe bien.

Je voudrais insister sur quelques points clés. Premièrement, les patients qui ont une CMHo sont souvent jeunes, en tout cas plus jeunes que nos patients habituels, nettement invalidés par leurs symptômes, et souffrent d'une mortalité élevée, puisque dans le registre SHaRe international, c'est trois fois la mortalité de la population générale, tous âges confondus.

Deuxièmement, ces symptômes sont essentiellement liés à une obstruction persistante en dépit du traitement médical dit optimal que l'on prescrit habituellement et qui est souvent pris pendant des années en n'étant pas optimal, justement.

Troisièmement, ce sont les traitements actuels, dont on sait qu'ils sont peu efficaces sur les symptômes comme sur l'obstruction, qui d'ailleurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans de larges études randomisées.

Dans ce contexte, quatrièmement, CAMZYOS représente une thérapeutique de rupture, basée sur l'inhibition de la myosine ATPase, un mécanisme d'action tout à fait novateur, sur une anomalie moléculaire clé à l'origine de l'obstruction. C'est donc un changement de paradigme dans la prise en charge de cette maladie avec la notion d'une insuffisance cardiaque

réversible. C'est-à-dire qu'il n'y a plus de signe d'insuffisance cardiaque lorsqu'on fait disparaître l'obstruction complètement, comme on le fait souvent avec le produit.

Cinquièmement, l'efficacité remarquable du produit dans EXPLORER et VALOR en fait une véritable alternative aux procédures invasives dans plus de 80 % des cas via la régression des symptômes et en parallèle de l'obstruction, l'obstruction sévère disparaissant dans près de deux tiers des cas.

Sixièmement, et c'est peut-être le point le plus important, il faut souligner les améliorations remarquables à 30 semaines des scores de qualité de vie (le score de référence KCCQ avec +9 points et le score spécifique de la CMH également de manière identique), la moitié des patients devenant totalement asymptomatiques.

Encore une fois, nous avons une seule étude randomisée dans la CMH qui évalue un bêta-bloquant versus un placebo, publiée en 2021 avec seulement 29 patients, et là encore, le score KCCQ augmente de 2,4 points seulement sous MÉTOPROLOL, sans effet sur le pic de consommation d'oxygène à l'effort.

Enfin, et c'est le dernier point, les effets bénéfiques se maintiennent à long terme, à plus de 2 ans en moyenne dans MAVA-LTE, avec une tolérance parfaitement comparable au placebo.

Voilà notre expérience, éclairée par la littérature dans ce domaine.

Mme ROTA.- Merci, Monsieur Hagège. Sur la base de ces éléments qui viennent de vous être exposés par le Professeur Hagège, nous sollicitons une ASMR III. Nous vous remercions pour votre attention. Nous sommes prêts à répondre à vos questions si vous le souhaitez.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, je passe la parole à Albert Trinh Duc.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, Monsieur Hagège, et merci aux représentants du laboratoire BMS. J'ai une remarque et deux questions.

Ma première remarque est par rapport au critère de qualité de vie qu'abordait Monsieur Hagège, notamment sur le score de Kansas City, et le deuxième score qui était considéré comme encore plus pertinent.

Vous dites que l'amélioration est remarquable. Or, la littérature, et j'en veux pour preuve qu'on la trouve dans le projet d'avis, montre qu'il y a une pertinence significative lorsqu'il y a une différence entre 10 et 14 points, ce qui est tout juste la limite que vous avez atteinte. Pour le deuxième score, que vous avez considéré comme encore plus précis, la pertinence significative n'est pas atteinte puisqu'on considère que la différence devrait être à 2,4. Or, dans l'étude EXPLORER, elle n'est que de 1,9. C'est pour relativiser un peu l'enthousiasme. Pour une pathologie qui est particulièrement symptomatique, le critère de qualité de vie — et merci de l'avoir évalué — est pour nous un élément très important. C'était ma première remarque.

Ma deuxième remarque est une question. J'ai vu que dans EXPLORER, vous aviez ouvert quatre centres en France, et que 10 patients avaient été inclus. Quand on voit que la cohorte REMY a environ 28 000 patients, majoritairement portés par votre cohorte de Rennes et

Bordeaux, Monsieur Hagège, de deux choses l'une. Soit les patients n'ont pas accepté d'entrer dans les essais, soit vous avez eu du mal à trouver ces patients-là alors qu'on sait qu'il y en avait environ 18 000 dans la cohorte. Or, je le répète, seulement 10 patients ont été inclus dans EXPLORER. Pourquoi y a-t-il si peu de patients inclus en France ?

J'ai peut-être un petit bout d'explication, et c'est ma troisième question. Là, je parle au laboratoire. Vous avez abordé dans le dossier d'AMM une remarque sur le profil pharmacologique du médicament, qui a un passage par le cytochrome, entre autres 2C19. On sait qu'en fonction du génotypage des patients, l'expression du mavacamten peut être multipliée par 3. Ce n'est pas moi qui le dis, c'est vous qui le dites dans le dossier d'AMM. Cela veut dire que cette surexposition au mavacamten entraîne des troubles de la fonction systolique qui peuvent être péjoratifs. Faut-il faire ce génotypage de manière systématique, en sachant que peu de centres en France le font ? Quand on voit le potentiel de la population cible, on se demande comment on va faire en pratique.

Il y a la partie génotypage, mais il y a aussi la partie phénotypage puisque l'on sait bien aussi que le cytochrome 2C19, il y d'autres médicaments qui passent par là, en particulier le VÉRAPAMIL. Vous l'avez dit tout à l'heure, le VÉRAPAMIL est un médicament de première ligne. Il y a aussi des statines, les IPP. On se dit que finalement, des patients qui vont être exposés au mavacamten et qui vont avoir des coprescriptions associées risquent d'avoir une surexposition au mavacamten avec les effets indésirables potentiels d'anomalies de la fonction systolique qui peuvent être péjoratives pour le patient.

C'était donc une remarque et deux questions. Merci beaucoup.

M. le Pr HAGEGE.- Je vais essayer de répondre à vos questions, mais je vais peut-être en oublier. Si j'oublie, rappelez-les-moi parce qu'il y a eu beaucoup de choses.

Nous allons commencer par le plus simple. Malheureusement, nous n'avons pas 20 000 ou 18 000 patients, nous avons 2 000 patients dans le registre REMY. Nous en avons 2 000 seulement, mais c'est déjà beaucoup quand on sait que le registre international SHaRe a 4 000 patients avec une dizaine de centres, alors que nous avons une dizaine de centres, dont trois qui ont beaucoup inclus, mais nous n'avons que 2 000 patients.

Deuxièmement, oui, nous devons avoir inclus une dizaine de patients, ce qui est beaucoup, et nous avons même été félicités. Nous en avons inclus pas mal dans cette étude qui est de phase 3, et cela fait partie des études où on en a inclus beaucoup par rapport à d'autres études.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce sont 10 patients, Monsieur Hagège.

M. le Pr HAGEGE.- Oui, mais c'est beaucoup, c'est beaucoup de travail. C'est beaucoup pour une étude internationale de ce genre. En général, dans un seul centre, on n'inclut pas 50 ou 100 patients dans ces études-là. C'est tout à fait rare, en tout cas pour nous.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pour plusieurs centaines de patients attendus.

M. le Pr HAGEGE.- Non, pas dans notre centre. Nous nous étions engagés pour 8 ou 9.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je parle de la population cible de l'indication.

M. le Pr HAGEGE.- Peut-être, je n'en sais rien, mais je ne crois pas que ce soit plusieurs centaines de patients attendus. Je vais vous le dire très franchement, nous avons sous le coude les gens qui éventuellement pourraient bénéficier de l'ATU, et actuellement nous en avons une douzaine, parce qu'il y a plein d'autres phénomènes qui entrent en compte et que vous avez soulignés, comme les comorbidités éventuelles, les traitements, les coprescriptions, etc. Nous n'en aurons pas non plus des tonnes, mais nous verrons à l'usage.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Hagège, dans le projet d'avis, la population cible est de 18 500 patients.

M. le Pr HAGEGE.- Oui, la population cible, mais c'est comme pour les IEC, au départ il y avait une population cible sans doute large. On démarre. Je ne peux pas vous dire ce que ce sera demain. Je n'en sais rien.

Troisièmement, sur les critères de fraction d'éjection, vous avez raison. Il faut surveiller cette fraction d'éjection. C'est pour cette raison que nous avons ces RCP assez contraignants, qui concernent les coprescriptions et les inducteurs enzymatiques notamment. Il est prévu qu'il y ait un génotypage systématique pour tous les patients.

Je pense que la prescription initiale se fera dans des centres experts ou par des gens qui sont habitués à traiter des CMH. Moi, je ne demandais jamais ce phénotypage. On l'avait demandé pour le PLAVIX à l'époque, le clopidogrel, et cela avait été abandonné, mais cela se fait en routine chez nous, ce que je ne savais pas. Dans d'autres centres qui sont de gros centres, en général cela se fait en routine. En une semaine, on a le résultat. Nous utiliserons cette obligation d'usage avant de faire.

Quand on surveille par échographie, on arrive assez aisément à monitorer la posologie. Enfin, on demande aux patients de ne pas s'autotrainer par des médicaments sans l'avis du cardiologue qui les traite.

Enfin, pour l'échelle de qualité de vie, peut-être que je me trompe, mais sur les points que vous avez cités comme étant significatifs, dans le KCCQ il y a plusieurs scores, le plus large étant l'overall summary scale qui prend à la fois des critères de symptômes et de retentissement psychosocial, et une échelle de qualité de vie propre au patient. Il dit s'il est amélioré par rapport à ce qu'il voulait au départ. En fait, cette partie ne figure pas dans ce qui a été utilisé, qui est le KCCQ summary scale qui est utilisée habituellement. Dans le KCCQ, il y a plusieurs échelles, et les points que vous avez cités sont pour l'échelle globale, donc il y en a forcément plus que pour l'échelle restreinte.

Quand on compare, comme je l'avais cité, par rapport à d'autres études avec ENTRESTO par exemple dans l'insuffisance cardiaque ou la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque, on est à 9 et quelques quand les autres sont à 2 ou moins.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je serai plus rapide. Je veux d'abord vous féliciter pour cette présentation claire et, pour moi, convaincante. Néanmoins, je voudrais revenir sur une

limite actuelle du dossier qui a été soulignée par le chef de projet au départ, qui est l'absence de données robustes de morbidité. Certes, la CMHo est une maladie invalidante, mais c'est aussi une maladie grave.

L'étude d'extension dont vous avez parlé est certainement utile, mais il est peu probable qu'elle apporte une réponse solide sur la morbidité car les données ne seront, par définition, qu'observationnelles et ne vont pas dépasser 2 ans, dans une maladie où — et nous en avons longuement discuté lors de la première présentation —, les principaux événements cliniques sont soit précoces, et c'est le cas de la mort subite en particulier, soit tardifs, et c'est le cas de l'insuffisance cardiaque et des complications rythmiques hors mort subite.

Nous sommes conscients que la nature de ces événements et leur chronologie particulière dans le temps vont rendre difficile la réalisation d'une étude de phase 3 de morbidité, qui seule pourrait répondre à la question posée. Néanmoins, cette étude est peut-être possible. La question que je vous pose est donc la suivante. Avez-vous planifié une étude de ce type dans votre plan de développement ?

Mme le Dr LAMEZEC.- Monsieur Hagège, je vous laisse parler d'abord et je compléterai la réponse.

M. le Pr HAGEGE.- C'est tout à fait vrai, il n'y a pas d'étude de morbidité dans la CMH. La seule étude qu'on n'a pas faite mais qui est évidente, c'est que quand on a un défibrillateur, on diminue la mort subite, c'est tout à fait certain. On a voulu faire cela pour l'alcoolisation septale et on n'y est jamais arrivé, parce qu'il faudrait y inclure des milliers de patients et les suivre pendant longtemps parce que les événements arrivent, mais ils arrivent très progressivement avec le temps, sur plusieurs années et même dizaines d'années. C'est le problème.

Ceci dit, on a des signaux de modification de structure cardiaque avec le produit, d'études IRM et échographiques qui montrent que l'oreillette gauche diminue de taille, que la paroi diminue d'épaisseur. Bref, il y a des signaux et il y aura certainement aussi des signaux sur les défibrillateurs et ce sont des études en cours.

Pour ma part, je ne crois pas qu'il y ait d'étude de morbidité en tant que telle à venir, en sachant quand même que ce qui est remarquable avec le produit, c'est que quand on le donne à un patient très gêné, il nous dit très souvent « que se passe-t-il ? J'ai été gêné pendant des années et je ne le suis plus ». C'est très spectaculaire quand vous utilisez ce produit.

Mme le Dr LAMEZEC.- Dans ce qui est prévu au niveau international, il n'y a pas d'étude pour répondre spécifiquement à votre attente. Il y a la mise en place de registres dans les différents pays afin de suivre sur du long terme cette population qui va recevoir mavacamten, avec aux États-Unis un registre et des data qui sont en train de compléter les informations, donc nous espérons pouvoir obtenir des informations plus précises sur l'évolution, cette évolution qui prend du temps comme le disait Monsieur Hagège quand ce n'est pas d'emblée la mort subite chez les patients très jeunes.

Oui, nous espérons qu'on va pouvoir donner des informations avec ce suivi dans les différents pays puisque tous les pays vont mettre en place des registres. Par ailleurs, comme le précisait

Monsieur Hagège, on a une étude qui commence — MEMENTO — pour étudier la modification structurale et confirmer indirectement peut-être le rôle que pourrait avoir mavacamten comme disease-modifier. Pour l'instant, il n'y a pas d'autre étude que celle-là.

Pour compléter sur la question de tout à l'heure sur le KCCQ, dans les résultats, on est au-dessus de 10 puisqu'à 30 semaines, dans l'étude, on était à 13. Là, quand vous notez 9,1, c'est une différence. On calculait les différences. Ce sont les différences des moyennes des moindres carrés alors que nous, le résultat sur CAMZYOS, c'est 13,2 points dans le bras mavacamten et 4,2 dans le bras placebo. Le score de 13,2 points est bien, comme décidé dans ce qui avait été préspecifié, une augmentation de plus de 10 points du KCCQ.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais pas avec le deuxième score tel que l'a considéré comme plus spécifique Monsieur Hagège.

M. le Pr HAGEGE.- Le score plus spécifique est là, il a le mérite d'exister. C'est très récent puisqu'il naît avec ces études dans l'année. On ne l'a pas beaucoup utilisé. Le problème de la cardiopathie hypertrophique obstructive, c'est que cela donne de l'essoufflement et aussi, après le repas, des douleurs dans la poitrine. C'est plus après la prise du repas familial du dimanche. Tout cela n'est pas pris en compte dans les échelles KCCQ. Je dirais qu'il est plus spécifique pour la maladie que le KCCQ. Encore une fois, lorsqu'on teste le produit sur les patients, l'amélioration est assez étonnante, sur des patients qui sont gênés depuis des années et qui pensaient ne pas pouvoir faire beaucoup mieux dans la vie courante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Le temps imparti est terminé. Je vous remercie pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Bonne journée. Au revoir.

(Claire Rota, le Professeur Albert Hagège et le Docteur Liliane Lamezec quittent la séance.)

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je regrette qu'ils n'aient pas répondu à ma question de génotypage et phénotypage avec une surexpression du mavacamten. Je ne sais pas s'ils ont la réponse, en fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. La balle était dans leur camp. Ce n'est pas non plus un élément déterminant pour ce qu'il reste à évaluer, à mon avis. Jean-Claude, tu voulais intervenir.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Sur le registre REMY, puisqu'Albert a signalé que le centre dont j'étais responsable était le deuxième producteur dans ce registre, ce n'est pas 18 000, c'est 2 000, ce qui est une échelle tout à fait différente, bien sûr.

Quant à la participation de la France à l'essai EXPLORER qui était de 10 patients, je la trouve remarquable par rapport à ce qui s'est fait ces dernières années car malheureusement, pour des raisons diverses, la France a été quasiment absente des grands essais internationaux du médicament cardiovasculaire depuis plusieurs années et c'est avec satisfaction que je vois la France à nouveau participer à des essais cliniques. Elle était modeste, c'était 10 patients sur 180, mais c'était 10 patients et cela faisait longtemps que nous n'avions pas vu cela, donc je crois que c'est un point positif.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est que j'ai l'impression que les patients ont été ultra-sélectionnés et que les patients de l'étude ne sont peut-être pas aussi extrapolables aux patients de la vraie vie compte tenu des interactions médicamenteuses, mais c'est une interrogation.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je ne suis pas sûr que ce soit le cas. J'avais quitté l'activité cardiologique clinique avant que ce médicament n'apparaisse et que je puisse l'évaluer moi-même chez les patients, mais à ce que m'ont dit mes collaborateurs, l'efficacité est une efficacité fonctionnelle et elle est, en termes de qualité de vie, absolument remarquable à l'échelle individuelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu dis est important. Le Bureau était plutôt d'accord de ne pas bouger, mais j'ai bien vu, Jean-Claude, que tu avais commenté en disant que les données avaient été convaincantes.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je crois qu'il y a deux limites restantes. D'une part, le recul est encore relativement faible même si l'étude d'extension nous donne des données à 2 ans. D'autre part, il y a l'absence de données de morbidité. Ceci dit, c'est une maladie extrêmement curieuse et étonnante dans son histoire naturelle parce que la complication la plus grave, la mort subite, survient chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Elle est rare au-delà.

Les événements cliniques qui vont survenir ensuite vont survenir beaucoup plus tardivement, vers 60, 65 ou 70 ans. C'est de l'insuffisance cardiaque, de l'arythmie atriale, des accidents thromboemboliques. Il est donc très difficile d'avoir une évaluation de l'ensemble de l'histoire naturelle, de l'ensemble des complications de ces maladies dans le cadre d'une étude clinique de phase 3.

Je pense que si tout le monde s'y mettait, pas seulement un pays, mais si tous les centres qui prennent en charge cette pathologie voulaient participer à une étude de phase 3 sur un grand nombre de patients et sur une très longue période, on pourrait apporter une réponse, mais clairement, nous n'aurons pas cette réponse à court terme car c'est une pathologie très complexe dans son histoire naturelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est clair. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Personnellement, je trouve que les réponses sur la qualité de vie ne sont pas claires. Albert jette le doute sur la pertinence de l'écart qui a été présenté. Nous avons quand même une étude de qualité de vie qui est prise en compte dans l'analyse hiérarchisée. Je voudrais donc savoir si la différence, qui est statistiquement significative, est cliniquement pertinente, et si c'est une sous-catégorie des échelles de qualité de vie. Pour moi, les réponses et la question d'Albert jettent un doute sur cette qualité de vie. Je voudrais que ce soit éclairci, si c'est possible.

La deuxième chose que je prends en compte, c'est le fait qu'on demande une étude de morbidité et Jean-Claude dit « bien évidemment qu'il faudra avoir des résultats, mais ce n'est pas dans les possibilités d'une étude de phase 3 de durée conventionnelle que l'on pourra avoir la réponse ». Cela reste une incertitude qui ne sera levée qu'après peut-être cinq ans, et peut-être faudra-t-il revoir les registres dans cinq ans, je pense.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Pour la qualité de vie, ils ont utilisé le KCCQ qui est le questionnaire le mieux validé dans l'insuffisance cardiaque et qui a pris le pas aujourd'hui dans toutes les études sur l'insuffisance cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque à fonction systolique réduite ou l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. C'est donc le questionnaire qui est utilisé aujourd'hui, le score qui est utilisé aujourd'hui. Pour le score global auquel a fait allusion l'expert, il y a une échelle de 0 à 100 pour laquelle une pertinence clinique est considérée si la différence par rapport à l'état basal est supérieure à 10.

Ce qu'on nous a expliqué ici, c'est que chez les patients du bras mavacamten, l'augmentation moyenne du score était de 13, donc répondait à ce critère. Si l'on considère la différence entre les deux bras, le bras mavacamten et le bras placebo, la différence est de 9, c'est-à-dire tout près de la limite pertinente du score clinique. Je pense personnellement que c'est l'évolution dans le bras traité qu'il faut considérer.

Quoi qu'il en soit, par rapport à ce que l'on connaît dans les autres études sur des cardiomyopathies ou dans les autres études sur l'insuffisance cardiaque, nous avons ici une différence qui est inhabituellement importante. Quand on a vu la dapagliflozine ou l'empagliflozine, on avait considéré comme significatives des différences qui étaient de 2 à 2,3. Nous disions qu'elles étaient statistiquement significatives. De là à dire qu'elles étaient cliniquement pertinentes, non, mais c'est le niveau que l'on observe habituellement dans les études sur l'insuffisance cardiaque. Ici, on a une différence de 9-10 qui personnellement me semble très importante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, je suis impressionné par le caractère étiopathogénique du médicament. C'est sûr qu'il peut être trop efficace et qu'il va y avoir des modulations de posologie au long cours, si j'ai bien compris. Sinon, je suis aussi impressionné par ces différences symptomatiques qui sont rapportées par le cardiologue, ainsi que le bénéfice sur la qualité de vie. Je n'ai pas bien compris quelle est la MCID, la différence cliniquement pertinente minimale, mais comme Jean-Claude le disait, c'est un différentiel qui, par rapport aux études habituelles de l'insuffisance cardiaque, est très fort.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, est-ce que tu me laisses deux secondes ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Il n'y a pas de commentaire là-dessus ?

Un chercheur projet, pour la HAS.- Ce que je peux rappeler, c'est qu'en effet sur le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, qui a été une partie du questionnaire utilisé, puisque c'était le clinical summary score, il est dit dans la littérature, et il a été également précisé dans le learn-it, que le seuil d'une réponse cliniquement significative correspondait à une augmentation supérieure ou égale à 10 points. Là, effectivement, dans l'étude EXPLORER on est à 14 points. Pour le questionnaire spécifique qu'ils ont créé pour l'étude, le HCMSQ, la diminution par rapport à la référence de 2,5 points était le seuil d'une réponse cliniquement significative et là, on était à -2,8 points. C'est ce que voulait dire Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci. Pour aller plus loin là-dessus, pourquoi attendre plus ? Tu dis, toi le premier, que la caractéristique de cette pathologie c'est la

dyspnée, l'essoufflement chez le patient jeune. On pourrait donc imaginer, par rapport aux autres insuffisants cardiaques plus âgés et les autres traitements dont tu as parlé comme ENTRESTO et autres gliflozine, que la qualité de vie devrait être améliorée chez ces jeunes qui se plaignent en premier de la dyspnée.

On pourrait donc s'attendre à avoir un vrai delta beaucoup plus important entre le bras placebo et le bras traité. La littérature dit, et on le retrouve dans le projet d'avis qu'a rédigé le chef de projet, que la pertinence clinique n'est quasiment pas atteinte alors qu'on pouvait s'attendre à avoir beaucoup mieux. C'était cela, mon interrogation.

Je ne parle pas du critère de jugement principal, parce que je ne sais pas si le pic de $\dot{V}O_2$ parle à beaucoup de gens dans la commission, donc je m'attacherai à autre chose qui est le critère de qualité de vie qui est, pour une fois, à peu près correctement exploré. Si je voulais être totalement transparent pour Sylvie, il y a quand même 30 % de données manquantes sur ce critère de qualité de vie. Pardon de m'enthousiasmer, Sylvie, je reprends quand même une petite rigueur méthodologique.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je crois qu'on peut toujours rêver et espérer mieux. Pour bien connaître cette pathologie, je trouve que ces résultats sont tout à fait intéressants, et qu'effectivement, on n'avait jamais eu ça avec les médicaments de référence, mais qui n'ont jamais été validés. Le seul qui ait été validé dans une étude contrôlée, c'est le bêtabloquant, 30 ans après son introduction, qui a fait l'objet d'un petit essai contrôlé, et avec le bêtabloquant, on n'a pas d'amélioration de la capacité d'effort, on n'a pas d'amélioration des scores de qualité de vie et c'est pourtant le médicament de référence.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, n'est-ce pas ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais juste ajouter que le pic de $\dot{V}O_2$ — et en tant que pneumologue j'en faisais dans ma pratique quotidienne — est une manière chiffrée et objective de déterminer l'aptitude à l'effort. C'est un hard end point tout à fait valide. Même s'il ne parle pas parce que c'est vrai qu'il est peut-être trop technique, il est absolument valide.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je m'étais interrogée sur la possibilité de faire une étude à long terme de morbidimortalité avec ce médicament, parce que compte tenu du fait que c'est un médicament étiologique très attractif avec des résultats qui apparaissent importants, je voyais mal comment on pouvait proposer aux patients d'être randomisés, surtout à long terme. À long terme, que va-t-il arriver ? La plupart des patients vont être switchés à un moment vers ce nouveau médicament dans l'étude, avec des résultats probablement très difficiles à interpréter.

La chose que je voulais demander, c'est si cette maladie est hétérogène. Y a-t-il de l'hétérogénéité dans l'évolution ou est-ce que tous les patients suivent un schéma un peu similaire ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Elle est hétérogène parce qu'elle implique différents types de lésions. Il y a bien sûr l'hypertrophie et la multiplication des myocytes cardiaques,

mais il y a aussi la fibrose qui se développe petit à petit, au fil du temps, et qui est un élément essentiel pour expliquer les troubles rythmiques. Il y a les désorganisations cellulaires, qui sont plus ou moins importantes d'un patient à l'autre. Il y a plusieurs facteurs en dehors de l'hypertrophie, associés à l'hypertrophie et qui la rendent par définition hétérogène dans son histoire naturelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. L'évaluation initiale était un SMR important et une ASMR IV. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR III. Compte tenu de la teneur de la discussion, je propose que nous revotons sur le SMR et l'ASMR plutôt que de voter sur le maintien ou non.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Très bien. Je vous rappelle juste que dans la doctrine, pour qu'une ASMR III soit validée, elle est censée venir qualifier la valeur clinique ajoutée, notamment selon son intensité. La qualité de la démonstration est aussi importante dans cette évaluation de l'ASMR, au même titre bien sûr que la sévérité de la maladie ou du symptôme. La notion de valeur clinique ajoutée est clé dans cette évaluation.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR important, 9 voix pour une ASMR IV et 13 voix pour une ASMR III. C'est donc un SMR important et une ASMR III.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Peux-tu rappeler les données de suivi qu'on avait demandées ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une étude PASS, une étude de sécurité essentiellement, qui a été demandée par l'EMA et dont vous serez destinataires des résultats.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dis-moi combien de temps ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas précisé au niveau de l'EMA, mais elle a été demandée il y a un an, donc cela ne va pas être très rapide. Il y en a tous les ans qui sont soumises, mais pour le coup je n'ai pas de date précise.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.