

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE

ACCES PRECOCE POST-AMM Camzyos® – (mavacamten) - PSP 6408

Camzyos® gélule 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg (mavacamten)

Traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA (New York Heart Association)) persistants sous traitement de fond de la CMHo

Période concernée du 21 septembre 2023 au 02 aout 2024

Période cumulée du 22 avril 2024 au 02 aout 2024

1- Introduction

Le 21 septembre 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP) pour le médicament Camzyos® gélule 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg (mavacamten) exploité par Bristol Myers Squibb dans l'indication : traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) chez les patients adultes avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) persistants sous traitement de fond de la CMHo.

Le 1^{er} patient a été inclus dans cet AP le 8 novembre 2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 26 juin 2023 dans l'indication suivante « traitement des adultes atteints de Cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (classe II-III de la New York Heart Association (NYHA) ».

Ce rapport présente les informations recueillies sur :

- La période allant du 22 avril 2024 (date suivant la clôture de la période du rapport de synthèse N°1) au 2 aout 2024 (date du dernier gel de la base) appelée « **période concernée** »
- La période du 21 septembre 2023 (date d'octroi de l'AP) au 2 aout 2024 (date du dernier gel de la base), appelée « **période cumulée** »

L'AP a pris fin le 12 juillet 2024 (fin d'inclusion de nouveaux patients) avec la publication au Journal Officiel de l'inscription de Camzyos sur les listes des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités et divers services publics et remboursables aux assurés sociaux

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- Nombre de patients pour lesquels une Demande d'Accès au Traitement (DAT) a été effectuée (patients **enregistrés**) :
 - Période concernée : 222
 - Période cumulée : 599
- Nombre de patients **inclus** (patients pour lesquels une DAT a été accordée par validation médicale BMS) :
 - Période concernée : 215
 - Période cumulée : 585
- Nombre de patients ayant eu accès au traitement (patients **exposés** : patients inclus dans l'AP n'ayant pas de fiche d'arrêt définitif de traitement ou patients inclus ayant une fiche d'arrêt définitif de traitement dont la date d'arrêt est strictement supérieure à la date de validation médicale de la DAT) :
 - Période concernée : 212
 - Période cumulée : 577

Le remplissage de la fiche d'initiation de traitement (qui inclut la date de 1^{ère} administration du traitement) n'est demandé que pour les patients dont le statut phénotypique du CYP2C19 n'est pas connu lors de la DAT.

Il n'y a aucune donnée manquante dans les données des demandes d'accès au traitement.

Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique – Recueil des Données (PUT-RD) n'inclut pas de recueil de données lors des visites de suivi, hormis celles relatives à l'arrêt définitif du traitement. La durée de suivi médiane ou les motifs d'arrêt/interruption/modification de traitement sous Camzyos® ne peuvent pas être rapportés.

Caractéristiques générales des patients

- Les patients sont âgés de 19 à 89 ans avec un âge médian de 62,0 ans (moyenne : 60,9 ans).
- La population d'analyse totale porte sur les 585 patients inclus. Elle est composée de 305 hommes (52,1%) et de 280 femmes (47,9%).

La totalité de la population analysée reçoit un traitement de fond au moment de la demande, sauf 6 patients (1,0%) intolérants aux bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, justifiés par les médecins. En considérant les classes thérapeutiques, 446 patients (76,2%) bénéficiaient d'un traitement par bêta-bloquant seul, 53 patients (9,3%) d'un traitement par inhibiteur calcique seul, 4 patients (0,7%) d'un traitement par disopyramide seul et 76 patients (12,9%) d'association de plusieurs classes thérapeutiques ci-dessus.

Les caractéristiques générales de la population de patients inclus dans l'AP sont globalement similaires avec celles de la population de l'étude pivot de phase III Explorer-HCM.

Caractéristiques de la maladie

Pour la **période cumulée**, le diagnostic de CMH a été affirmé pour les 585 patients inclus ayant une hypertrophie inexpliquée du ventricule gauche sans dilatation de la chambre ventriculaire et en absence de toute pathologie cardiaque ou systémique sous-jacente.

27,7% des patients possèdent des antécédents familiaux de CMH obstructive.

Un bilan génétique (mutation sarcomérique) avait été réalisé pour confirmer le diagnostic de CMH chez 61,3% des patients inclus. Pour 3 patients, les données sont manquantes car les résultats du bilan génétique sont en attente.

Le délai médian entre le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive et la DAT était de 50,0 mois (moyenne : 77,4 mois).

Pour la **période concernée**, le diagnostic de CMH a été affirmé pour les 215 patients inclus. Les proportions d'antécédents familiaux, de bilan génétique et le délai entre le diagnostic de CMH obstructive et la DAT sont semblables à la **période cumulée**.

Sur la **période cumulée**, les données échocardiographiques montrent une épaisseur moyenne de la paroi du ventricule gauche de 19,5 mm (médiane : 18,0 mm), un gradient maximal de la Chambre de Chasse du Ventricule Gauche (CCVG) en moyenne de 56,9 mmHg au repos et de 87,7 mmHg avec la manœuvre de Valsalva. La Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) est en moyenne de 66,5%. La totalité des patients inclus avait une FEVG supérieure ou égale à 55%.

La population analysée présente une cardiomyopathie hypertrophique symptomatique : 331 patients présentaient un stade clinique NYHA II (56,6%) et 254 patients présentaient un stade clinique NYHA III (43,4%).

Au total, 211 (36,1%) patients présentent des comorbidités significatives dont 118 (55,9%) présentent des affections cardiovasculaires, 70 (33,2%) des affections du système digestif et du métabolisme, et 49 (23,2%) des affections respiratoires

2 patients dans la **période cumulée** présentaient une insuffisance hépatique (1 de stade A Child-Pugh, 1 de stade B Child-Pugh). Conformément au RCP, les patients ont été initiés à la dose de 2,5 mg.

93 patients (16,0%) portaient un défibrillateur automatique implantable (DAI).

Les données des 215 patients de la **période concernée** sont similaires à la **période cumulée**.

Caractéristiques des prescripteurs

A la date du 12 juillet 2024 (date de publication des arrêtés de prise en charge ayant entraîné la fin de cette AP) et sur la **période cumulée**, 132 médecins prescripteurs participaient à cet AP (enregistrement d'une demande d'accès au traitement acceptée ou non) dont 127 (96,2%) avaient inclus au moins un patient.

La totalité des prescripteurs sont des cardiologues exerçant essentiellement en Centre Hospitalier Universitaire (CHU) (46,2%), en Centre Hospitalier Général (CHG) (37,2%) et dans

des centres privés (16,7%). Ces prescripteurs sont répartis dans les 12 régions en France métropolitaine et la Guadeloupe.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Pour la **période cumulée**, au moment du gel de base, à partir des données de la DAT, le statut phénotypique du cytochrome CYP2C19 était connu pour 478 patients (81,7%), inconnu pour 17 patients (2,9%) et en attente pour 90 patients (15,4%). Parmi les statuts phénotypiques connus, 10 patients étaient métaboliseurs lents (2,1%) et 468 patients étaient métaboliseurs normaux, intermédiaires, rapides ou ultra-rapides (97,9%).

Pour les 107 patients dont le statut phénotypique du CYP2C19 n'était pas encore déterminé (« non » ou « en attente ») au moment du remplissage de la fiche de demande de traitement (DAT), une fiche d'initiation du traitement devait être complétée (fiche de première administration) par le médecin. Cela a été fait pour 74 patients sur 107. Parmi ces 74 patients, 66 patients ont eu leur statut phénotypique du CYP2C9 complété.

En synthèse, le test pharmacogénétique du CYP2C19 était connu au moment de la DAT ou de la fiche d'initiation (patients pour lesquels le statut CYP2C19 n'était pas connu au moment de la DAT) pour 542 patients exposés (93,9%).

Parmi ces patients pour lesquels le statut du CYP2C19 était connu, 525 (96,9%) avaient un statut « métaboliseur normal, intermédiaire, rapide ou ultra-rapide » et 17 patients (3,1%) « métaboliseur lent ».

Conformément au RCP de Camzyos®, la dose initiale recommandée est de 5 mg/jour par voie orale chez les patients avec un phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19. Parmi les 577 patients exposés durant la **période cumulée**, 487 (84,4%) ont reçu une dose d'initiation à 5 mg/j pour 4 semaines et 90 (15,6%) ont reçu une dose d'initiation à 2.5 mg/j pour 4 semaines.

Un traitement de fond était poursuivi à l'initiation du traitement chez tous les patients, sauf pour 6 patients (1,0%) intolérants aux bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques.

Les conditions d'utilisation du médicament respectent le PUT-RD.

Le traitement par Camzyos® doit être interrompu pendant 4 semaines si lors d'une visite, le patient présente une FEVG <50% et jusqu'à ce que la FEVG revienne à une valeur ≥50%. Une interruption définitive est prévue si la FEVG est <50% à deux reprises.

Durant la **période cumulée**, 4 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été complétées (1 fiche pendant la période du premier rapport et 3 fiches pendant la période concernée). Les raisons de l'arrêt du traitement sont la survenue d'un effet indésirable lié au traitement (1 patient), effet thérapeutique non satisfaisant pour 2 patients dont pour un patient souhait d'interrompre le traitement et un second avec un effondrement du gradient sous aortique sans amélioration

fonctionnelle, et un dernier patient qui ne remplit plus les critères d'éligibilité avec un gradient d'obstruction rapidement diminué sous traitement malgré la diminution de la posologie.

Aucun arrêt définitif du traitement en raison d'une diminution de la FEVG <50%.

c. Données d'efficacité

Cette section n'est pas applicable (aucune variable d'efficacité recueillie dans le PUT-RD).

d. Données de qualité de vie

Cette section n'est pas applicable (aucune variable de qualité de vie recueillie dans le PUT-RD).

e. Données nationales de pharmacovigilance

Période du 22 avril 2024 au 2 août 2024

Au cours de la période couverte par ce rapport, 38 cas, dont 15 graves, ont été reçus par Bristol Myers Squibb, correspondant à 71 effets indésirables. Aucun cas d'évolution fatale ou ayant mis en jeu le pronostic vital n'a été rapporté.

Parmi ces 71 effets indésirables reçus sur la période, 24 étaient attendus (tous non graves) et 47 étaient inattendus (16 graves et 31 non graves).

Cinq effets indésirables ont conduit à une modification de traitement, et 15 à un arrêt de traitement.

Tableau 1 : PT des cas inattendus (en distinguant graves et non graves)

MedDRA System Organ Class (SOC)	MedDRA Preferred Term (PT)	Nombre d'effets indésirables graves inattendu	Nombre d'effets indésirables non graves inattendu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	1	2
	Sensation d'état anormal	0	2
	Fatigue	0	1
Investigations	Gradient de pression transvalvulaire augmenté	0	3
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	0	2
	Poids diminué	0	1
	Transaminases augmentées	0	1
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	3	0
	Dysfonction ventriculaire	1	0
	Insuffisance cardiaque	1	0
	Angine de poitrine	1	0

	Palpitations	0	1
Affections du système nerveux	Céphalée	0	4
	Paresthésie	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Problème d'interaction médicamenteuse mentionnée dans le document de référence	0	1
	Éraflure	0	1
	Exposition maternelle durant la grossesse	0	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	1	0
	Trouble trachéal	1	0
	Fibrose pulmonaire	1	0
	Trouble pulmonaire	1	0
	Dyspnée d'effort	0	1
Infections et infestations	Pneumonie	3	0
	Endocardite streptococcique	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	0	1
	Myalgie	0	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Surcharge pondérale	0	1
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	0	1
Affections vasculaires	Sténose aortique	1	0
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil	0	1

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAP durant la période considérée.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 9 cas de situations particulières ont été signalés, dont 6 associés à des effets indésirables. L'analyse des cas de situations particulières sur la période couverte par ce rapport ne soulève pas de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité du Camzyos®.

Période cumulée depuis le 21 septembre 2023

Depuis le 21 septembre 2023, 51 cas (33 rapports initiaux et 18 follow-up) ont été reçus par Bristol Myers Squibb, correspondant à 91 effets indésirables. Dix-huit cas étaient graves, aucun cas n'était d'évolution fatale.

Parmi les 91 effets indésirables reçus, 31 étaient attendus (tous non graves) et 60 étaient inattendus (19 graves et 41 non graves).

Tableau 2 : PT des cas inattendus (en distinguant graves et non graves)

MedDRA System Organ Class (SOC)	MedDRA Preferred Term (PT)	Nombre d'effets indésirables graves inattendu	Nombre d'effets indésirables non graves inattendu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	1	2
	Sensation d'état anormal	0	2
	Fatigue	0	1
	Asthénie	0	1
	Gradient de pression transvalvulaire augmenté	0	3
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	0	2
	Poids diminué	0	1
	Transaminases augmentées	0	1
	Hémoglobine anormale	0	1
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	4	0
	Dysfonction ventriculaire	1	0
	Insuffisance cardiaque	1	0
	Insuffisance cardiaque chronique	1	0
	Angine de poitrine	1	0
	Palpitations	0	1
	Exposition maternelle durant la grossesse	0	2
	Éraflure	0	1
	Problème d'interaction médicamenteuse mentionnée dans le document de référence	0	1
Affections du système nerveux	Céphalée	0	4
	Paresthésie	0	2
	Tremblements	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	1	0
	Dyspnée d'effort	0	2
	Trouble trachéal	1	0
	Fibrose pulmonaire	1	0
	Trouble pulmonaire	1	0
Infections et infestations	Pneumonie	4	0
	Endocardite streptococcique	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	0	1
	Myalgie	0	3
	Extrémités douloureuses	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	0	2
Affections oculaires	Vision trouble	0	1
	Baisse de l'acuité visuelle	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Surcharge pondérale	0	1
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie	0	1
Affections vasculaires	Sténose aortique	1	0
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil	0	1

Depuis le 21 septembre 2023, il y a eu 17 cas qui incluaient une interruption de traitement, 4 cas une réduction de dose, 3 cas une augmentation de dose.

Cumulativement, 12 cas de situations particulières ont été signalés. L'analyse des cas de situations particulières sur la période couverte par ce rapport ne soulève pas de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité du Camzyos®.

3- Conclusion

Ce rapport de synthèse permet de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des 585 patients inclus dans le dispositif de l'AP, et 577 exposés à Camzyos® entre le 21 septembre 2023 et le 02 août 2024. A noter qu'aucune donnée manquante dans les demandes d'accès au traitement n'a été identifiée.

Les 577 patients exposés au mavacamten pendant l'AP présentent des caractéristiques démographiques et un gradient de la CCVG similaires aux patients de l'étude pivot Explorer-HCM, mais avec des symptômes plus sévères (43,4% NYHA III vs 28% dans Explorer HCM). Le phénotype « métaboliseur lent » existe mais reste rare.

4 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été complétées.

L'analyse des cas de pharmacovigilance signalés à Bristol Myers Squibb dans le cadre de ce rapport n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu de Camzyos®.