



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Mavacamten (Camzyos)

**Indication** : Dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), chez l'adulte.

**Promoteur** : Bristol Myers Squibb

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Camzyos?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Camzyos dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CHO) symptomatique de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Camzyos ne doit être remboursé que chez les patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), confirmée à l'échocardiographie, est d'au moins 55 % au repos, dont l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche est d'au moins 15 mm (ou d'au moins 13 mm en présence d'antécédents familiaux de cardiomyopathie hypertrophique) et dont le gradient maximum de la chambre de chasse du ventricule gauche est d'au moins 50 mm Hg au repos, après une manœuvre de Valsalva ou après l'exercice, confirmé à l'échocardiographie. Pour être admissibles, les patients sous bêtabloquant ou inhibiteur calcique doivent présenter une aggravation des symptômes ou une détérioration de l'état confirmée à l'échocardiographie.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Camzyos ne doit être remboursé que si le patient est suivi par un cardiologue, et si son cout est réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues de l'essai clinique EXPLORER-HCM indiquent que la classe NYHA et la consommation maximale d'oxygène ( $VO_2$  max) s'améliorent chez les patients atteints de CHO symptomatique ayant reçu un traitement par Camzyos. Des données probantes issues de l'essai clinique VALOR-HCM indiquent qu'il y a moins de patients recevant Camzyos répondant aux critères pour subir une réduction de l'épaisseur septale ou choisissant de subir l'intervention chirurgicale.
- Camzyos pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne l'atténuation des symptômes de cardiomyopathie hypertrophique et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Camzyos ne représente pas une bonne



## Résumé

valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Camzyos devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 54 millions de dollars sur les trois prochaines années.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive?

La cardiomyopathie hypertrophique, une maladie génétique, survient chez environ 1 adulte sur 500 et est caractérisée par une hypertrophie du muscle cardiaque qui empêche le cœur de pomper le sang efficacement. La CHO, la paroi épaisse du muscle cardiaque bloque ou réduit la circulation sanguine entre le ventricule gauche et le reste du corps. Les complications associées à la CHO sont notamment l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'arythmie ou la mort subite cardiaque.

#### Besoins non comblés dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Les patients atteints de CHO expriment le besoin d'avoir des options de traitements qui réduisent le risque d'insuffisance cardiaque ou de mort subite cardiaque, de même que les symptômes invalidants qui entravent les activités de la vie quotidienne et nuisent à leur qualité de vie. Ils soulignent aussi le besoin de traitements, en remplacement de la réduction de l'épaisseur septale, qui sont non effractifs, ciblent la cause sous-jacente de la cardiomyopathie hypertrophique, pourraient renverser l'évolution de la maladie et sont plus efficaces que les traitements actuellement offerts.

#### Combien coûte Camzyos?

On s'attend à ce que le traitement par Camzyos coûte annuellement environ 22 484 \$ par année.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du mavacamten dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CHO) symptomatique de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

## Justification

Selon deux essais cliniques randomisés de phase III menés à double insu contre placebo (EXPLORER-HCM [n = 251] et VALOR-HCM [n = 112]), le mavacamten procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de CHO symptomatique. Selon l'essai EXPLORER-HCM, le mavacamten est plus efficace que le placebo (différence statistiquement significative) en ce qui concerne le passage à une meilleure classe NYHA et la tolérance à l'effort ( $VO_2$  max) chez les patients atteints de CHO symptomatique de classe NYHA II ou III. Les résultats associés au principal critère d'évaluation composite indiquent que 37 % des patients recevant le mavacamten, comparativement à 17 % des patients recevant le placebo, ont atteint le critère d'évaluation principal à la semaine 30, pour différence entre les groupes de 19,4 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 8,7 à 30,1; P = 0,0005). De plus, comparativement aux patients du groupe placebo, ceux du groupe du mavacamten ont présenté des réductions supérieures du gradient maximum de la chambre de chasse du ventricule gauche après l'exercice, pour une différence moyenne de -36 mm Hg (IC à 95 % de -43,2 à -28,1; P < 0,0001), des hausses plus importantes du  $VO_2$  max, pour une différence moyenne de 1,4 ml/kg par minute (IC à 95 % de 0,6 à 2,1; P = 0,0006), de même que des améliorations de classe fonctionnelle NYHA de 1 ou plus (65 % des patients du groupe du mavacamten par rapport à 31 % des patients du groupe placebo), pour différence entre les groupes de 34 % (IC à 95 % de 22,2 à 45,4; p < 0,0001). Les patients recevant le mavacamten ont également rapporté une amélioration plus importante de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), évaluée à l'aide du score sommaire clinique KCCQ CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*), pour une différence moyenne de 9,1 (IC à 95 % de 5,5 à 12,7; P < 0,0001), et des réductions plus importantes de la gravité des symptômes de cardiomyopathie hypertrophique, évaluée à l'aide du score au questionnaire HCMSQ SoB (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath*), pour une différence moyenne de -1,8 (IC à 95 % de -2,4 à -1,2; p < 0,0001). L'essai VALOR-HCM a été mené auprès de patients atteints de CHO symptomatique de classe NYHA III à IV ou de classe II et présentant une syncope imminente ou avérée à l'effort. Dans cette étude, les résultats associés au principal critère d'évaluation composite indiquent qu'à la semaine 16, 17,9 % des patients recevant le mavacamten continuent de répondre aux critères pour subir une réduction de l'épaisseur septale ou choisissant de subir l'intervention chirurgicale, comparativement à 76,8 % des patients recevant le placebo, pour une différence entre les traitements de 58,9 % (IC à 95 % de 44,0 % à 73,9 %; P < 0,001). De plus, comparativement aux patients du groupe placebo, les patients du groupe du mavacamten affichent une réduction plus importante du gradient maximum de la chambre de chasse du ventricule gauche après l'exercice, pour une différence moyenne de -37,2 mm Hg (IC à 95 % de -48,1 mm Hg à -26,2 mm Hg; P < 0,001), des améliorations de classe fonctionnelle NYHA de 1 ou plus, pour une différence entre les

groupes de 41,1 % (IC à 95 % de 24,5 % à 57,7 %;  $P < 0,001$ ) et une amélioration supérieure de la QVLS, à l'évaluation à l'aide du KCCQ CSS, pour une différence moyenne de 9,4 points (IC à 95 % de 4,9 points à 14,0 points;  $P < 0,001$ ). Bien que la place dans la stratégie thérapeutique du mavacamten dans la prise en charge de la CHO n'est pas tout à fait évidente, le Comité juge qu'il s'agit d'une option de traitement de deuxième intention additionnelle, après les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques.

Les patients expriment le besoin d'avoir des options de traitements qui réduisent le risque d'insuffisance cardiaque ou de mort subite cardiaque, de même que les symptômes invalidants qui entravent les activités de la vie quotidienne et nuisent à leur qualité de vie. Ils soulignent aussi le besoin de traitements, en remplacement de la réduction de l'épaisseur septale, qui sont non effractifs, ciblent la cause sous-jacente de la cardiomyopathie hypertrophique, pourraient renverser l'évolution de la maladie et sont plus efficaces que les traitements actuellement offerts. Le besoin d'autres options se fait sentir particulièrement en cas d'intolérance aux effets secondaires des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques. Le CCEM conclut que, d'après les données probantes, le mavacamten semble répondre à certains des besoins signalés par les patients, du fait qu'il atténue les symptômes de CHO et améliore la QVLS.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le mavacamten et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques est de 576 295 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques seuls. Ainsi, à ce RCED et pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le mavacamten n'est pas considéré comme un traitement rentable de la CHO symptomatique de classe NYHA II ou III, chez l'adulte. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le patient présente toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. FEVG <math>\geq 55</math> % au repos, confirmé à l'échocardiographie;</li> <li>1.2. épaisseur de la paroi du ventricule gauche <math>\geq 15</math> mm (ou <math>\geq 13</math> mm et antécédents familiaux de cardiomyopathie hypertrophique);</li> <li>1.3. gradient maximum de la chambre de chasse du ventricule gauche d'au moins 50 mm Hg au repos,</li> </ul>	Les patients admis aux essais EXPLORER-HCM et VALOR-HCM devaient présenter une FEVG d'au moins 55 % et 60 % au recrutement, respectivement. De plus, les patients admis aux deux essais devaient présenter une épaisseur de la paroi du ventricule gauche $\geq 15$ mm (ou $\geq 13$ mm et antécédents familiaux de cardiomyopathie hypertrophique); un gradient maximum de la chambre de chasse du ventricule gauche d'au moins 50 mm Hg au repos, après une manœuvre de Valsalva ou après l'exercice, confirmé à l'échocardiographie; une fenêtre acoustique utilisable permettant d'effectuer une échocardiographie transthoracique précise.	Le gradient doit être mesuré à l'échocardiographie.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
après une manœuvre de Valsalva ou après l'exercice, confirmé à l'échocardiographie.		
2. Les patients reçoivent un traitement par bêtabloquants ou par inhibiteurs calciques et voir une détérioration clinique des symptômes ou à l'échocardiographie en cours d'un de ces traitements.	La majorité des patients (90 %) admis aux essais EXPLORER-HCM et VALOR-HCM recevaient un traitement de fond par des bêtabloquants ou par des inhibiteurs calciques.	De l'avis du clinicien expert, la détérioration clinique devrait être définie par l'aggravation des symptômes ou la détérioration évaluée à l'échocardiographie de l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche.
<b>Arrêt</b>		
3. Le traitement par le mavacamten est cessé de façon permanente dans l'une ou l'autre de ces éventualités : 3.1. FEVG $\leq$ 30 %; 3.2. réduction de l'épaisseur septale.	Dans les essais EXPLORER-HCM et VALOR-HCM, le traitement par le mavacamten était cessé de façon permanente si la FEVG passait à 30 % ou moins. Il n'y a pas de données probantes recensées qui montrent un bénéfice quant à l'efficacité ou à l'innocuité du mavacamten chez les patients ayant subi une réduction de l'épaisseur septale.	Le gradient doit être mesuré à l'échocardiographie. La monographie indique que le traitement par le mavacamten doit être cessé si la FEVG < 50 % à deux occasions consécutives chez les patients qui en reçoivent 2,5 mg par jour.
<b>Prescription</b>		
4. Le patient est suivi par un cardiologue.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de CHO pour veiller à ce que le mavacamten soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié.	–
<b>Prix</b>		
5. Le prix est réduit.	Le RCED du mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques est de 576 295 \$ comparativement aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques seuls. Une réduction de prix d'au moins 73 % est nécessaire pour que le mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques seuls.	–

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CHO = cardiomyopathie hypertrophique obstructive; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

## Points de discussion

- La CHO symptomatique est une affection chronique. Bien que des résultats descriptifs de l'essai VALOR-HCM sont disponibles jusqu'à la semaine 32, on ignore si, à long terme, le mavacamten

peut alléger le besoin de réduction de l'épaisseur septale chez les patients atteints de CHO symptomatique. En outre, il n'y a pas de données probantes directes portant sur le mavacamten comparativement à la réduction de l'épaisseur septale. Enfin, on ignore l'incidence qu'aura le mavacamten sur l'évolution naturelle de la maladie.

- Compte tenu de l'évaluation du mavacamten dans le cadre de l'essai EXPLORER-HCM en traitement d'appoint au traitement de première intention par des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques, le CCEM se penche sur l'efficacité clinique du mavacamten en première intention; il n'y a toutefois pas de données probantes disponibles sur l'utilisation du mavacamten dans ce contexte; il n'y a aussi que des données probantes limitées sur le mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques et à la disopyramide. Par conséquent, le CCEM recommande la prescription du mavacamten en traitement de deuxième intention après une détérioration clinique chez les patients recevant des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques.
- Si les lignes directrices de pratique clinique recommandent la disopyramide en traitement de deuxième intention chez les patients atteints de CHO symptomatique, le clinicien expert remarque que ce médicament est peu utilisé en pratique clinique au Canada, en raison de préoccupations à l'effet que la disopyramide pourrait accroître l'intervalle Q-T observé à l'électrocardiographie, ce qui voudrait probablement dire que les premières doses devraient être administrées à l'hôpital, voire aux urgences, ce qui exige d'importantes ressources.
- Un nombre limité de centres au Canada réalisent la réduction de l'épaisseur septale, une intervention associée à des risques de graves complications, de même qu'au risque de devoir implanter un stimulateur cardiaque et recourir à une deuxième intervention; de plus, le mavacamten pourrait atténuer les symptômes de CHO et allonger le délai avant de devoir pratiquer une réduction de l'épaisseur septale.
- L'estimation de la réduction de prix nécessaire pour que le mavacamten soit rentable est incertaine. L'efficacité à long terme du mavacamten est hautement incertaine en raison du manque de données probantes cliniques disponibles qui appuient le bénéfice relatif à long terme modélisé du mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques, par rapport aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques seuls. Si l'efficacité relative à long terme du mavacamten en ajout à des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques, par rapport aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques seuls, est inférieure aux prévisions, une réduction de prix serait nécessaire pour que le mavacamten soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.
- Le clinicien expert est d'avis qu'un registre de patients atteints de CHO serait très utile, car il y a encore des lacunes dans les données probantes et les voies thérapeutiques ne sont pas encore bien connues. Les autorités compétentes pourraient vouloir discuter avec le promoteur de la nécessité d'un registre de patients atteints de CHO.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.



## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M<sup>me</sup> Heather Neville.

**Date de la réunion :** Le 23 février 2023

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun