



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# CAMZYOS (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)

Adopté par la CEESP le 20 février 2024


---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>8</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>11</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	26
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
<b>4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>35</b>
4.1. Présentation de la méthodologie	35
4.1.1. Synthèse des choix structurants	35
4.1.2. Comparateurs	37
4.1.3. Modélisation	38
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	47
4.1.6. Validation	50
4.1.7. Analyse de l'incertitude	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
4.2.1. Résultats de l'analyse de référence	60
<b>5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>76</b>
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	76
5.1.1. Population d'analyse et population cible	77
5.1.2. Scénarios comparés	77
5.1.3. Modèle	78
5.1.4. Parts de marché	79
5.1.5. Mesure et valorisation des coûts	81
5.1.6. Choix des données cliniques nécessaires au calcul des coûts liés à la maladie et/ou au bénéfice clinique associé à l'intervention	83
5.2. Les analyses de sensibilité	84

5.2.1. Les analyses en scénario	84
5.2.2. Les analyses de sensibilité déterministes	85
5.3. Présentation des résultats	86
5.3.1. Présentation des populations	86
5.3.2. L'impact budgétaire	87
5.3.3. Analyse de sensibilité déterministe	90
5.3.4. Analyses en scénario	91
<b>Table des annexes</b>	<b>92</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>104</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>110</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>113</b>

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – février 2024 – ISBN : 978-2-11-172137-1

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Bristol Myers Squibb, soutient une demande de première inscription de CAMZYOS (mavacamten) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population 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. La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 26/06/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 18 500 patients par an.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée dans l'indication (ASMR III) ;
- un RDCR de 106 780 €/QALY versus traitement de fond seul au prix de [REDACTED] € PPTTC retenu(s) dans la modélisation – non invalidé par la CEESP ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] € PPTTC retenu dans la modélisation – non invalidé par la CEESP.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de CAMZYOS (mavacamten) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

#### 1.1.1.3. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de CAMZYOS (mavacamten) en association au traitement de fond (constitué de bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques) comparativement à un traitement de fond seul chez des patients insuffisamment contrôlés (symptômes persistants de classe NYHA II ou III) dans le traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de CAMZYOS dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves mineures. Les réserves mineures sont détaillées dans le tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué de ████████ € PPTTC par boîte de traitement et sous les hypothèses méthodologiques retenues par l'industriel dans la modélisation, la comparaison de CAMZYOS associé au traitement de fond seul aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 124 899 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 172 526 € dans le bras mavacamten et 47 627 € dans le bras traitement de fond seul. Le coût d'acquisition de CAMZYOS représente ████████ % de l'ensemble des coûts relatifs à ce bras ;
- un gain actualisé de 0,98 année de vie (AV) et de 1,17 année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 13,90 QALY pour le bras mavacamten et de 12,73 QALY pour le bras traitement de fond seul ;
- un RDCR de 127 718 €/année de vie gagnée (AVG) et de 106 780 €/QALY.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude associée à la modélisation.

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre dont la variation a l'impact le plus important sur les résultats est le taux de mortalité de la classe NYHA III/IV. Lorsque celle-ci varie entre les bornes d'intervalle de confiance, le RDCR simulé varie entre -8,28% et +10,36%.

Des analyses de sensibilité en scénario ont été menées dont quatre suggèrent une variation du RDCR supérieure à 20% en comparaison à l'analyse de référence.

En dépit des analyses de sensibilité réalisées, des incertitudes demeurent en lien avec :

- la durée de traitement par mavacamten en pratique clinique. Les choix méthodologiques relatifs à la modélisation des arrêts de traitement ne présagent en rien de l'utilisation future de mavacamten en pratique clinique, compte-tenu notamment du caractère chronique de la pathologie et de l'absence d'alternative disponibles dans l'indication ;
- le maintien de l'efficacité du traitement par mavacamten chez les patients traités pour une durée supérieure à celle de l'essai clinique ;
- la restriction de la population concernée par la demande de remboursement par rapport aux patients inclus dans l'essai pivot de l'analyse d'efficacité.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction sur le marché français de CAMZYOS, en association au traitement de fond, chez les patients adultes atteints de CMHo avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de la CMHo.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de CAMZYOS est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € PPTTC par boîte de traitement selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel pour la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de ████████ patients par CAMZYOS s'établit à ████████ d'euros sur 5 ans.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de ████████ d'euros dans le scénario sans CAMZYOS, versus ████████ dans le scénario où CAMZYOS serait disponible, soit une hausse d'environ 244% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'introduction de CAMZYOS augmente les dépenses relatives aux coûts d'acquisition des traitements à hauteur de ████████ € sur 5 ans. Les coûts d'acquisition représentent 104 % du montant de l'impact budgétaire total.

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre qui a le plus d'impact sur l'impact budgétaire est l'estimation de la population adulte française. Lorsque celle-ci varie entre les bornes  $\pm 20\%$ , l'impact budgétaire simulé varie entre  $-20\%$  et  $+20\%$ .

Les sources d'incertitudes demeurant dans l'analyse d'efficacité impactent également l'analyse d'impact budgétaire, en particulier quant à la durée de traitement par mavacamten en pratique clinique et la restriction de la population concernée par la demande de remboursement par rapport aux patients inclus dans l'essai pivot de l'analyse d'efficacité.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- au prix revendiqué de ████████ € PPTTC par boîte de traitement et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, CAMZYOS est associé à un RDCR de 106 780 €/QALY par rapport au traitement de fond seul et un RDCR de 127 718 €/AVG par rapport au traitement de fond seul, sur un horizon temporel de 25 ans. Le coût d'acquisition de CAMZYOS représente ████████ % de l'ensemble des coûts relatifs à ce bras ;
- le produit est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 126 250 €/QALY ;
- au prix revendiqué de ████████ € PPTTC, selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de ████████ patients par CAMZYOS s'établit à ████████ d'euros sur 5 ans, soit une augmentation de 244% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication ;
- en dépit des analyses de sensibilité réalisées, des incertitudes demeurent concernant :
  - les choix et hypothèses méthodologiques de la modélisation relatifs aux arrêts de traitement et à l'effet traitement ;
  - la restriction de la population concernée par la demande de remboursement par rapport aux patients inclus dans l'essai pivot de l'analyse d'efficacité.

### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats des analyses ont besoin d'être corroborés par des données visant notamment à documenter la durée de traitement de mavacamten en pratique clinique et l'efficacité de mavacamten à long terme.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
L'absence de traitement de fond dans une partie de la population simulée (8%) peut générer une surestimation du différentiel d'efficacité modélisé.	-		
L'absence d'analyse de sensibilité reflétant un scénario plausible cliniquement, en particulier un scénario modélisant le maintien de l'effet traitement jusqu'à l'arrêt du traitement par mavacamten, génère une incertitude non explorée et jugée faible.	-		
L'application des arrêts de traitement à court terme en une fois à la semaine 30 dans le modèle est non justifiée et génère une incertitude non explorée et jugée faible sur les coûts d'acquisition et d'administration de mavacamten.	-		
Le choix concernant la durée de traitement de mavacamten génère de l'incertitude, en particulier quant à la temporalité entre la détérioration de classe NYHA et l'arrêt de traitement lié à l'absence de réponse en pratique clinique.	-		
Le taux de recours aux procédures invasives estimé est incertain en l'absence de données disponibles pour les patients ayant progressé dans la classe NYHA III pendant le suivi de l'observatoire REMY. L'impact de ce choix sur les résultats est jugé faible.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
L'approche utilisée (i.e. <i>stepwise regression</i> ) pour sélectionner les potentielles covariables dans le modèle de l'estimation des scores d'utilité n'est pas documentée ni adaptée. L'estimation des scores d'utilité retenue dans l'analyse de référence n'est pas suffisamment documentée.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population cible</b>			
La méthode d'estimation du taux d'évolution de la population cible est peu robuste car estimé à partir d'un taux ponctuel dont l'impact est jugé faible.	-		
<b>Données cliniques</b>			
L'absence de traitement de fond dans une partie de la population simulée (8%) peut générer une surestimation de l'impact budgétaire modélisé.	-		
L'application des arrêts de traitement à court terme en une fois à la semaine 30 dans le modèle est non justifiée et génère une incertitude non explorée sur les coûts d'acquisition et d'administration de mavacamten.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	CAMZYOS (mavacamten), boîtes de 14 et 28 comprimés. Quatre dosages disponibles : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg. Administration par voie orale. Posologie recommandée de 1 comprimé par jour de 5 mg.
Laboratoire	Bristol Myers Squibb (BMS).
Domaine thérapeutique	Cardiologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/06/2023. CAMZYOS est indiqué dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, <i>New York Heart Association</i> ) chez l'adulte.
Indication demandée au remboursement	CAMZYOS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie obstructive (CMHo) avec des symptômes (stades II-III de la classification NYHA ( <i>New York Heart Association</i> )) persistants sous traitement de fond de la CMHo.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modéré (III) dans l'indication.
Statut particulier	NA.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Une demande d'accès précoce post-AMM a été déposée le 22/06/2023.
Prix modélisé pour l'indication évaluée (identique au prix revendiqué)	██████ € par boîte de traitement, PPTTC quelle que soit la dose.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Population rejointe : ██████ patients en année 1, ██████ patients en année 2, ██████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 18 500 patients.
Dépense moyenne/patient	██████ € PPTTC pour une année entière de traitement par mavacamten.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 <sup>e</sup> année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : non commercialisé.

AAP : autorisation d'accès précoce ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.



**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif de CAMZYOS est le mavacamten.</p> <p>Mavacamten est un inhibiteur sélectif, allostérique et réversible de la myosine cardiaque agissant directement sur l'excès de formation de ponts croisés et le dérèglement de l'état super-relaxé, ces 2 dysfonctionnements ayant pour conséquence une hyper-contraction, une relaxation altérée, une consommation excessive d'énergie et un stress de la paroi myocardique.</p>
Pathologie concernée	<p>La cardiomyopathie hypertrophique (CHM) est une pathologie chronique, qui peut être de cause génétique, caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche inappropriée liée à une hypercontractilité, sans cause clinique décelable (hypertension artérielle sévère ou rétrécissement aortique serré), et ce en l'absence de toute autre cause systémique (1). En temps normal, l'actine et la myosine cardiaque interagissent pour produire le mouvement cardiaque ; lors d'une CMH, on observe un dysfonctionnement sarcomérique, entraînant des ponts croisés excessifs entre la myosine et l'actine. Cela entraîne une hypercontractilité et altère la relaxation (fonction diastolique) du cœur, qui consomme plus d'énergie de manière non productive.</p> <p>On distingue deux types de CMH, la CMH non obstructive (CMHno) et la CMH obstructive (CMHo) qui correspond à la présence ou à l'absence d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) (2,3).</p> <p>Le tableau clinique de la CMHo est très hétérogène, allant des patients asymptomatiques aux patients symptomatiques qui développent une insuffisance cardiaque sévère réfractaire. La CMH est une maladie chronique et est caractérisée par des symptômes invalidants progressifs et un dysfonctionnement cardiaque, survenant souvent sur de longues périodes. La sévérité des symptômes de la maladie peut être appréciée à travers la classification NYHA (<i>New York Heart Association</i>), de sévérité croissante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– NYHA I : absence de symptômes ;</li> <li>– NYHA II : présence de symptômes lors d'efforts importants et réduction modérée de l'activité physique ;</li> <li>– NYHA III : présence de symptômes lors d'efforts et réduction marquée de l'activité physique ;</li> <li>– NYHA IV : présence de symptômes au repos et limitation sévère de l'activité physique.</li> </ul> <p>Au total, 84 % des patients atteints de CMHo présentent 4 symptômes ou plus liés à leur pathologie, les plus invalidants identifiés étant : la dyspnée (81 % des patients), la fatigue et les palpitations (67 % des patients) et les douleurs dans la poitrine (56 % des patients). De plus, plus d'1/3 des patients rapportent des difficultés marquées ou une impossibilité à effectuer une activité physique. En conséquence, l'impact sur leur la qualité de vie est important, notamment sur le sommeil, les relations familiales et la vie professionnelle. Les comorbidités fréquentes, comprenant l'hypertension, l'obésité et les troubles respiratoires du sommeil, peuvent augmenter le fardeau des symptômes.</p> <p>Par ailleurs, il a été montré qu'une charge symptomatique accrue, mesurée par la classe NYHA, était associée à un risque accru de mortalité chez les patients atteints de CMH(5). La CMHo constitue par ailleurs l'une des causes principales de mort subite du sujet jeune, notamment chez le sportif de moins de 35 ans (6).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>En 1<sup>re</sup> ligne dans le traitement de la CMHo (gradient de la CCVG maximal <math>\geq</math> 30 mmHg) symptomatique (NYHA II-IV), des bêtabloquants peuvent être pris à dose maximale tolérée selon les recommandations françaises, européennes et américaines en 1<sup>ère</sup> intention. A ce jour, 3 bêta-bloquants (propranolol, nadolol et pindolol) disposent d'une AMM pour le traitement des signes fonctionnels de la CMHo. Chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés, une substitution par des inhibiteurs calciques non-dihydropyridines (2<sup>e</sup> intention) (vérapamil [hors-AMM] et en cas d'intolérance ou de contre-indication au vérapamil : diltiazem [hors-AMM]) est recommandée. Le vérapamil représente un traitement de choix de 2<sup>e</sup> intention pour les patients ayant des douleurs thoraciques, cependant sa propriété vasodilatatrice peut aggraver le gradient de la CCVG maximal, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques (contre-indication)(6,7).</p> <p>Chez les patients ayant des symptômes persistants malgré un traitement par bêtabloquant ou inhibiteur calcique non-dihydropyridine, les recommandations préconisent en 3<sup>e</sup> intention l'ajout du disopyramide en association avec un bêtabloquant ou au vérapamil (7). Cependant, depuis octobre 2020, les spécialités à base de disopyramide ont obtenu un avis défavorable au remboursement au travers d'un</p>

	<p>SMR insuffisant octroyé par la Commission de la Transparence dans l'ensemble de leurs indications (8,9).</p> <p>Pour les patients en impasse thérapeutique, les procédures invasives (réduction septale ou alcoolisation septale) peuvent être un recours chez les patients ayant des symptômes sévères persistants (NYHA ≥ III) associés à une obstruction sévère (gradient de la CCVG maximal ≥ 50 mmHg). Ces dernières doivent être réalisées dans des centres experts et comportent un risque de mortalité opératoire (2 à 4 %), ainsi que des risques de complications post-opératoires (insuffisance aortique, bloc de branche gauche, bloc auriculoventriculaire complet ou CIV).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	CAMZYOS est un traitement de 2 <sup>e</sup> ligne pour les patients adultes atteints de CMHo avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond de la CMHo. Il permet également, pour les patients éligibles à une réduction septale de repousser ou d'éviter le recours aux procédures invasives.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Etudes cliniques interventionnelles</b>		
PIONNER-OLE Phase 2	Étude de phase II d'extension à long terme chez les patients adultes atteints d'une CMHo symptomatique précédemment inclus dans l'étude de phase II PIONEER-HCM.	2023
MAVA LTE co-horte Explorer	Étude d'extension de la cohorte EXPLORER-LTE dans l'étude MAVA-LTE chez des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.	2023
NCT05414175 HORIZON-HCM	Étude clinique de phase 3, en ouvert, simple bras, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance du mavacamten chez des adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique	Mars 2026*
<b>Etudes en vie réelle</b>		
NCT05489705 DISCOVER-HCM	Étude prospective (registre) visant à évaluer les caractéristiques des patients en vie réelle, les schémas thérapeutiques et les résultats longitudinaux chez des patients recevant du mavacamten et d'autres traitements pour une cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (CMH obstructive)	Août 2029*
<b>Dans d'autres indications</b>		
<i>Dans la cardiomyopathie hypertrophique non obstructive</i>		
NCT03442764 MAVERICK-HCM	Étude de phase II, contrôlée, randomisée, en triple aveugle versus placebo menée chez des patients atteints de CMH non obstructive symptomatique.	Janvier 2020
NCT05582395 ODYSSEY-HCM	Étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle versus placebo menée chez les patients atteints de CMH non obstructive symptomatique.	Mars 2025*
<i>Dans l'insuffisance cardiaque</i>		
NCT04766892 EMBARK-HFpEF	Étude de phase II, en ouvert menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée et une élévation chronique de la troponine cardiaque I et / ou de la NT-proBNP.	Avril 2023*

\* Date estimée, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Evaluer l'efficience de CAMZYOS (mavacamten) en association au traitement de fond (TF) (constitué de bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques) comparativement à un traitement de fond seul chez des patients insuffisamment contrôlés (symptômes persistants de classe NYHA II ou III) dans le traitement des patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique.</p>	<p>L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à l'indication de l'AMM « traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, <i>New York Heart Association</i>) chez l'adulte » mais est cohérent avec la demande de remboursement.</p> <p>Ce choix est justifié par l'industriel et l'impact de ce choix sur les résultats est décrit dans la section Population simulée.</p>	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE)</p>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<p><b>Perspective</b> : système de santé</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Perspective sociétale restreinte à la perte de productivité liée à l'absentéisme (RDCR -6%)</i></p>	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : 25 ans (durée déterminée)</p> <p>L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la progression naturelle de la pathologie et le taux de survie à long terme observé dans la littérature ;</li> <li>– l'espérance de vie de la population générale à 58 ans de 26,6 ans et de l'âge moyen des patients de l'essai EXPLORER-HCM (58,5 ans).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 30 ans (RDCR -12%), 20 ans (RDCR +22%), 15 ans (RDCR +59%)</i></p>	Le choix de l'horizon temporel à 25 ans est cohérent avec l'histoire naturelle de la pathologie et les données disponibles.	Aucune
<p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -14%), 4,5% (RDCR +12%)</i></p>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

<p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, sans dysfonction systolique ventriculaire gauche avec des symptômes (NYHA II-III) persistants sous traitement de fond de la CMHo.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune</p>	<p>La population d'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. Ce choix est acceptable.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Options comparées</b></p> <p>L'identification des interventions comparées repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la synthèse à destination des médecins traitants (2021) à partir du PNDS, disponible sur le site de la HAS (10) ;</li> <li>– l'avis de la Commission de la Transparence (CT) prononcé pour les spécialités à base de disopyramide (8,9) ;</li> <li>– le protocole national de diagnostic et de soins spécifique (PNDS) à la cardiomyopathie hypertrophique (6) (2021) ;</li> <li>– les recommandations européennes de l'ESC datant de 2014 (7) et 2023 (11) ;</li> <li>– les recommandations américaines de l'AHA/ACC datant de 2020 (4) ;</li> <li>– l'avis de la CT de CAMZYOS (12).</li> </ul> <p>Le taux d'utilisation des options comparées est documenté par l'observatoire REMY (Registre de l'hypertrophie cardioMYOpathique). Il s'agit d'une étude observationnelle visant à décrire, entre autre, les caractéristiques et les modalités de prise en charge des patients français adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique (13).</p> <p><i>Les interventions retenues en analyse de référence sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Intervention évaluée</b> : CAMZYOS (mavacamten)</li> <li>– <b>Comparateurs</b> : le traitement de fond, constitué de bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques</li> </ul> <p><i>Comparateurs non retenus :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– disopyramide,</li> <li>– procédures invasives (myectomie et alcoolisation septale).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : aucune</i></p>	<p>Le choix des comparateurs retenus par classes thérapeutiques est étayé.</p> <p>La répartition des bêtabloquants par molécule n'est pas présentée par manque de données disponibles. Par ailleurs, les recommandations de prises en charge ne préconisent pas de privilégier l'une de ces molécules en l'absence de mise en évidence d'un bénéfice supplémentaire de l'une d'entre elles. Seul un impact sur les coûts serait attendu mais considéré négligeable au regard des différences en termes de coût journalier entre les molécules (&lt;1€) (cf. Méthode d'identification et de valorisation des coûts).</p> <p>Concernant les inhibiteurs calciques, les données de l'observatoire REMY montrent que seul le vérapamil est administré.</p> <p>Concernant l'exclusion du disopyramide, les données de l'observatoire REMY montrent que 9,7% des patients de classe NYHA II/III étaient traités par cette molécule à l'inclusion (entre 2010 et 2014). Néanmoins, une étude plus récente, sur les données du SNDS, montrent une utilisation (quelle que soit la classe NYHA) très faible (1,1%) et constant entre 2012 et 2018 (14). D'autre part, en 2020, l'avis défavorable de la HAS quant au remboursement de deux spécialités à base de disopyramide a restreint leur utilisation chez les patients CMHo, malgré l'incorporation de cette molécule dans certaines recommandations (dont le PNDS « <i>seulement avec de petites doses de bêta-bloquant</i> »). Ainsi, l'exclusion par l'industriel de ce traitement est acceptable.</p> <p>Enfin, le choix de considérer les procédures invasives comme des traitements ultérieurs plutôt que des comparateurs semble en cohérence avec la pratique courante française qui réserve ces procédures en dernier recours.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Modélisation</b></p>		
<p><b>Population simulée</b> : population de l'essai EXPLORER-HCM (âge moyen : 58,5 ans ; proportion de femme : 40,6% ; IMC moyen : 29,4).</p>	<p>La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à ceux des patients français de l'étude considérée montre quelques différences, notamment sur la répartition des classes NYHA II-III (NYHA II : 72,9% vs. 64,9%), sur les traitements à</p>	

**Analyse de la représentativité** : les caractéristiques des patients inclus dans l'essai de phase III EXPLORER-HCM ont été comparées aux patients de classe II et III inclus dans l'observatoire REMY (13)

*Analyses de sensibilité : données du registre REMY (RDCR +2%), efficacité des patients traités par mavacamten dans l'essai EXPLORER-HCM recevant un traitement de fond (RDCR +9%)*

l'inclusion par bêtabloquant (75,3% vs. 83,2%) et sur les antécédents dont les mouvements systoliques antérieurs de la valve mitrale (81,2% vs. 72,2%). Compte-tenu des différences inférieures à 10% observées, l'impact attendu sur les résultats est jugé négligeable.

Néanmoins, dans l'essai EXPLORER-HCM, les critères d'inclusion et de non-inclusion n'incluaient pas la nécessité d'avoir un traitement de fond contrairement aux patients de la population d'analyse, reflétant la population de demande de remboursement. Ainsi, une part (8%) des patients à l'inclusion n'avaient pas de traitement de fond (bêtabloquants et/ou inhibiteurs des canaux calciques). La majorité des patients n'ayant pas de traitement de fond se situe dans le bras comparateur (12,5% vs 3,3%), favorisant le bras mavacamten comme le montre l'analyse post-hoc fournie lors de l'échange technique (% de patients ayant une augmentation de classe NYHA dans le bras mavacamten 65,0% dans l'analyse en ITT vs. 63,9% dans l'analyse post-hoc et dans le bras contrôle 31,3% vs. 34,8% respectivement).

L'incertitude liée à ce choix est explorée et l'impact sur les résultats est jugé faible, avec une variation de 9% du RDCR.

Mineure

**Modèle** : Markov à 4 états

**Etats du modèle** :

- classe NYHA I ;
- classe NYHA II ;
- classe NYHA III/IV ;
- décès (état absorbant).

Le modèle simule l'évolution de la CMHo dont les niveaux de sévérité de la pathologie sont représentés par les niveaux de la classification NYHA, *New York Heart Association*. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu d'une bonne corrélation entre cette classification et la qualité de vie et la mortalité des patients.

Les classes III et IV sont regroupées dans l'état de santé « Classe NYHA III/IV ». Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu du faible nombre de patients (n=3/251) qui évoluent vers la classe NYHA IV dans l'essai pivot EXPLORER-HCM. Ces données sont cohérentes avec la proportion de patients dans cette classe observée dans l'observatoire REMY (n=5/461, 1%). Les coûts et les utilités sont différenciés par classe dans cet état de santé, selon la réparation suivante : 95,2% dans la classe NYAH III et 4,8% dans la classe NYHA IV.

Le choix de privilégier un modèle de Markov pour modéliser la pathologie est acceptable.

Le choix du recours à la classification NYHA pour représenter les niveaux de sévérité de la maladie est justifié par l'industriel, puisque cette classification est une composante du critère d'évaluation et qu'elle est fréquemment employée pour définir les états de santé dans les pathologies cardiovasculaire.

Néanmoins, une incertitude demeure quant au choix de regrouper les classes NYHA III/IV, notamment compte-tenu des différences attendues en termes des ressources consommées et de la qualité de vie des patients relatives à ces classes (cf. Estimation des coûts et Estimation des utilités). Toutefois, la structure du modèle reste cohérente avec l'histoire de la pathologie et la disponibilité de données

Aucune

A l'entrée du modèle, les patients sont repartis au sein des états de santé selon la répartition des patients observée dans l'essai pivot EXPLORER-HCM à l'inclusion. La progression des patients entre les états de santé (NYHA I, II, III/IV) à chaque cycle est présenté dans le tableau ci-dessous.

De \ Vers	Classe NYHA I	Classe NYHA II	Classe NYHA III/IV	Décès
Classe NYHA I	oui	oui	oui	oui
Classe NYHA II	oui	oui	oui	oui
Classe NYHA III/IV	oui	oui	oui	oui
Décès	non	non	non	oui

*Analyses de sensibilité : Répartition NYHA III/IV–100%/0%–coûts (RDCR +0.5%), Répartition NYHA III/IV–80%/20%–coûts (RDCR -2%), Répartition NYHA III/IV–80%/20%–coûts et utilités (RDCR -15%)*

#### Événements intercurrents

#### Événements indésirables :

EI liés au traitement de tous grades observés dans l'essai EXPLORER-HCM à la semaine 30. Impact sur l'utilité uniquement pour les EI de grade 3-4 et sur les coûts pour tous les EI modélisés à chaque cycle sous traitement par mavacamten ou traitement de fond.

L'ensemble des EI pris en compte sont présentés dans la partie Complément C.

#### Arrêts de traitement :

- Traitement mavacamten
  - liés à la survenue d'EI pour le bras mavacamten : correspond à la proportion de patients qui arrêtent le traitement mavacamten après la survenue d'un EI se fondant sur les données observées dans l'étude EXPLORER-HCM et sur une hypothèse pour la période de suivi à long terme.
  - liées à l'absence de réponse au traitement pour le bras mavacamten : correspond à la proportion de patients qui arrêtent le traitement pour

**Événements indésirables :** le choix de modéliser les EI liés aux traitements observés dans l'essai EXPLORER-HCM est acceptable.

#### Arrêts de traitement

Le choix de ne pas modéliser d'arrêt de traitement pour les traitements de fond n'est pas justifié par l'industriel. Toutefois, ce choix est acceptable. En effet, la CMHo est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge des patients jusqu'à la fin de leur vie et, avant l'arrivée de mavacamten sur le marché, le traitement de fond était la seule alternative thérapeutique. Aussi, bien qu'un switch entre les molécules recommandées en traitement de fond soit possible (béta-bloquants ou inhibiteurs calciques), l'arrêt total de traitement chez les patients CMHo symptomatiques est peu probable et non cohérent avec les recommandations au regard de l'absence d'alternative thérapeutique actuellement. Ce choix est cohérent avec les données de l'essai EXPLORER-HCM, où aucun arrêt du traitement de fond n'a été observé. Par ailleurs, l'impact de ce choix sur les résultats est négligeable puisque l'ensemble des patients reçoivent ce traitement dans les deux bras comparés.

Aucune

absence de réponse au traitement observée dans l'essai EXPLORER-HCM à la semaine 30 et la proportion de patients modélisée ayant une absence d'amélioration de la classe NYHA au cycle précédent lors de la période de suivi à long terme.

- Traitement de fond : aucun arrêt de traitement de fond n'est modélisé dans les deux bras de traitement.
- Impact sur les coûts uniquement.

#### Traitements ultérieurs :

- Traitements ultérieurs correspondant aux procédures invasives (myectomie ou alcoolisation septale) après un arrêt de traitement par mavacamten ou par placebo uniquement pour les patients dans la classe NYHA III/IV. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu des recommandations de prise en charge qui préconisent ces interventions en 3<sup>e</sup> ligne après un traitement par mavacamten chez les patients de classe NYHA III ou NYHA II avec la préexistence d'autres facteurs de risque tels que le gradient LVOT  $\geq 50$  mmHg, la régurgitation mitrale modérée à sévère, la fibrillation atriale ou la dilatation modérée à sévère de l'oreillette gauche, complexes à évaluer et estimer.
- Impact sur les coûts uniquement.

#### Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 25 ans

Cycles : les 30 premières semaines, variation des cycles entre 2 et 4 semaines (4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26, 30 semaines). A partir de la 30<sup>e</sup> semaine, cycle de 4 semaines.

Deux périodes temporelles distinctes sont modélisées :

- jusqu'à 30 semaines, correspondant au suivi de l'essai EXPLORER-HCM ;
- le suivi à long terme (au-delà de 30 semaines) correspondant à la période d'extrapolation pour les deux bras de traitement.

Hypothèses d'extrapolation :

- l'effet traitement est supposé nul à partir de 30 semaines. Les données à long terme reflètent uniquement l'évolution naturelle de la maladie ;
- la mortalité est estimée à partir d'un surrisque de mortalité pour chaque classe NYHA ;
- les scores d'utilité relatifs aux états de santé évoluent en fonction de l'âge de la cohorte (cf. Méthode d'estimation de l'utilité) ;

Le choix de définir deux types d'arrêts pour le mavacamten semble cohérent avec la pratique clinique attendue.

#### Traitements ultérieurs

Le choix de considérer un traitement ultérieur par procédures invasives pour les patients de la classe NYHA III/IV est justifié. Toutefois, une proportion de patients de la classe NYHA II pourrait être éligible à ces procédures en pratique clinique courante. Au regard de l'absence de données permettant d'estimer cette proportion de patients, des analyses de sensibilité auraient pu être conduites afin d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse.

Au regard des nouvelles recommandations de prise en charge, il est supposé que l'ensemble des patients sous traitements de fond ayant des symptômes persistants de classe NYHA II ou III puissent recevoir mavacamten en 2<sup>e</sup> ligne de traitement. Toutefois, lors de la conduite de la présente analyse, mavacamten n'étant pas encore disponible sur le marché français et les recommandations n'étaient pas encore publiées, l'absence de modélisation de traitement par mavacamten pour les patients du bras traitement de fond est justifié et acceptable.

La durée de simulation de 25 ans est cohérente avec l'horizon temporel et est acceptable.

Le choix d'appliquer des cycles variables entre 2 et 4 semaines lors des 30 premières semaines est acceptable.

Le choix d'une durée de cycle de 4 semaines à partir de la semaine 30 semble assez arbitraire et manque de justification de la part de l'industriel, notamment étant donné le manque de cohérence avec l'estimation annuelle des ressources nécessaires pour suivre la pathologie. Cependant, une durée de cycle de 4 semaines offre l'avantage d'un suivi plus précis de l'évolution de la maladie par rapport à des cycles annuels.

Le choix de distinguer deux périodes temporelles est pertinent au regard des données cliniques disponibles et est un choix qui est en défaveur du traitement (choix conservateur). En effet, les données de l'essai ne sont pas extrapolées et seule la progression naturelle de la maladie est appliquée à partir de la 30<sup>e</sup> semaine. La méthode d'estimation de la progression naturelle de la maladie est décrite dans la section Méthodes d'estimation des probabilités de transition.

Aucune



- aucune hypothèse d'extrapolation des ressources consommées n'a été formulée, ces données dépendent uniquement de l'état de santé des patients.

## Méthodes d'estimation des probabilités de transition

### Sources de données

- Essai EXPLORER-HCM, étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de mavacamten par rapport au placebo, chez les patients atteints de CMHo symptomatique (NYHA II-III) sous traitement de fond de la CMHo ;
- Observatoire REMY, étude observationnelle, initiée par la société Française de Cardiologie, visant à décrire les caractéristiques, les modalités de prise en charge et le pronostic des patients français adultes présentant une CMH (13).
- Etude Wang *et al.* (2023), étude de cohorte rétrospective utilisant les informations contenues dans les dossiers médicaux électroniques des patients de la base Optum Market Clarity (cohorte représentative aux États-Unis de patients avec un diagnostic d'une pathologie cardiovasculaire, comme l'infarctus du myocarde ou la cardiomyopathie) pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2021 (15).

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

- **Probabilités de transition pendant la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM** : estimées à partir des données observées de l'essai EXPLORER-HCM pour chaque point d'évaluation, et donc par cycle du modèle et par bras de traitement.

Les matrices de probabilités de transition des 10 premiers cycles du modèle sont présentées dans les Tableau 14 à Tableau 22 dans la section Complément C.

- **Progression naturelle de la maladie** : probabilités de transition liées à la progression naturelle de la pathologie appliquées dans la période de suivi à long-terme du modèle à chaque cycle, afin de simuler l'évolution naturelle de la maladie dans les deux bras de traitement à partir de la semaine 30. Ces probabilités de transitions sont identiques entre les deux bras et estimées à partir des données observées dans l'observatoire REMY (13).

### Probabilités de transition pendant la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM

Les données et la méthode d'estimation des probabilités de transition au cours de la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM sont acceptables.

### Progression naturelle de la maladie

Le recours à l'observatoire REMY pour documenter la progression naturelle de la maladie est acceptable, cette étude permet de refléter au mieux la pratique clinique française actuelle.

Le choix d'appliquer cette progression selon la classe NYHA est cohérent d'un point de vue clinique compte-tenu des différences de l'état de santé des patients entre les classes NYHA. Néanmoins, le choix d'appliquer un recours à des taux de progression identiques entre les deux bras de traitement n'a pas été discuté par l'industriel et une dynamique de progression de la maladie différente pourrait être attendue chez les patients pris en charge par mavacamten. En effet, 63,5% des patients sont encore sous traitement par mavacamten à la semaine 30 dans le bras mavacamten et l'absence de maintien de l'effet traitement dès 30 semaines est peu plausible cliniquement. Des analyses de sensibilité ont été conduites afin d'explorer l'impact sur les résultats d'une progression plus prononcée chez les patients traités par mavacamten, conduisant à des variations du RDCR comprise entre 8% et 18%. Une exploration de l'incertitude d'un maintien de l'effet traitement prolongé aurait dû également être menée par l'industriel, *a minima*, un effet traitement relatif nul à l'arrêt de traitement par mavacamten comme recommandé dans le guide de la HAS. Toutefois, en l'absence de données, il est difficile d'estimer la progression naturelle de la maladie chez les patients traités par mavacamten et ce choix est considéré comme conservateur, puisqu'aucun effet de mavacamten sur la progression de la maladie à long terme n'est modélisé.

### Probabilité de transition vers l'état décès

Le recours à l'étude Wang *et al.* (2023) pour estimer les probabilités de transition vers l'état « décès » est justifié par l'industriel et est acceptable en l'absence de données disponibles pour la France. En effet, bien que l'analyse de la transposabilité de cette source de données soit partielle au regard du faible nombre de caractéristiques des patients disponibles dans la publication, aucune différence est observée à l'exception des antécédents familiaux. Enfin, la méthode d'estimation des surrisques de mortalité toutes causes confondues par classe NYHA, reposant sur un ajustement en fonction

Mineure



<b>(REMY)</b>	
<b>Patients</b>	N = 461
<b>Suivi</b>	67 mois (5,6 ans)
<b>Progression NYHA (% par an)</b>	
<b>NYHA I à II</b>	1,4 %
<b>NYHA I à III</b>	0,5 %
<b>NYHA II à III</b>	3,3 %

– **Probabilité de transition vers l'état décès :**

- la mortalité des patients est documentée à partir des données de l'étude Wang *et al.* (2023) (16) estimées par classe NYHA.

<b>Source de données</b>	<b>Wang et al. (Optum)</b>
<b>NYHA I</b>	1
<b>NYHA II</b>	1,802 (1,40 – 2,32)
<b>NYHA III/IV</b>	4,938 (3,90 – 6,25)

- le choix de la source de données est justifié par l'industriel compte-tenu :
  - des hazard ratio qui sont ajustés par âge au moment du diagnostic, le sexe et l'origine ethnique des patients.
  - du design de l'étude REMY ne permettant pas de prendre en considération l'évolution de la classe NYHA des patients au cours de l'étude dans l'estimation de la mortalité par classe NYHA. Par conséquent, cette étude n'a pu être retenue.
  - de l'étude de transposabilité des données externes mobilisées à la population simulée, qui met en évidence des différences concernant les antécédents familiaux, et les proportions entre les classes NYHA. Cependant, les données de mortalité utilisées dans le modèle sont ajustées et intégrées par classe NYHA.

de l'âge au moment du diagnostic de CMH obstructive, du sexe et de l'origine ethnique, permet d'ajuster ces données à la population simulée.

La méthode d'estimation de la mortalité à partir des données externes est décrite et acceptable. Toutefois, cette méthode aboutit à un HR = 1 dans la classe NYHA I, signifiant une absence de surrisque de mortalité pour les patients de cette classe par rapport à la population générale. L'industriel justifie cette hypothèse compte-tenu de l'absence de symptômes des patients de la classe NYHA I. Par ailleurs, une analyse de sensibilité explore l'incertitude de ce paramètre en appliquant un surrisque de mortalité de 1,2 dans la classe NYHA, ce qui conduit à une diminution du RDCR de 6%.

*Analyses de sensibilité : augmentation de + 50 % de la probabilité de progression naturelle de la maladie dans le bras mavacamten (RDCR +8%), augmentation de + 100 % de la probabilité de progression naturelle de la maladie dans le bras mavacamten (RDCR +18%), progression naturelle de la maladie à partir de l'étude Maron et al. (RDCR -10%), surrisque de mortalité de +20% dans la classe NYHA I (RDCR -6%)*

**Méthodes d'estimation des évènements intercurrents**

**Evènements indésirables** : sélection de l'ensemble des EI liés au traitement observés dans l'essai EXPLORER-HCM, soit 43 EI dont 2 EI de grade 3-4 et modélisés en fonction de leur récurrence.

*Analyses de sensibilité : exclusion des EI (RDCR -0.7%)*

**Arrêts de traitement de mavacamten :**

- liés à la survenue d'EI pour le bras mavacamten :
  - à court terme (jusqu'à la semaine 30) : taux d'arrêt observé dans l'essai EXPLORER-HCM à la semaine 30 de 1,6%, appliqué en 1 fois ;
  - à long terme (après la semaine 30) : taux d'arrêt supposé constant, soit un taux annuel d'arrêt de 2,77 %, converti en taux par cycle de 4 semaines et appliqué à chaque cycle indépendamment de la classe NYHA pendant toute la durée restante de l'horizon temporel ;
- liés à l'absence de réponse au traitement pour le bras mavacamten :
  - à court terme (jusqu'à la semaine 30) : taux d'arrêt observé à la fin de la période EXPLORER-HCM (semaine 30) dans chaque classe NYHA. A l'issue des 30 semaines, 63,5 des 42,8% de patients dans la classe NYHA II et 100% des 6,5% des patients de la classe NYHA III/IV ne s'étaient pas améliorés et donc au total 33,7% des patients ont arrêté le traitement.
  - à long terme (après la semaine 30) : hypothèse selon laquelle la proportion de patients arrêtant leur traitement correspond aux patients ayant présenté une détérioration de leur classe NYHA par rapport au cycle précédent

*Analyse de sensibilité : arrêt de traitement lié à l'absence de réponse pour 75 % des patients stables (RDCR +11%), arrêt de traitement lié à l'absence de réponse pour 50 % des patients stables (RDCR +22%), aucun arrêt de traitement lié à l'absence de réponse à long-terme (RDCR +16%)*

**Traitements ultérieurs :**

**Evènements indésirables :**

La méthode d'estimation des évènements indésirables est acceptable.

**Arrêts de traitement de mavacamten :**

Le choix des sources pour documenter les arrêts de traitement à court terme est acceptable. L'hypothèse selon laquelle le taux d'arrêts liés aux EI est supposé constant n'est pas justifié par l'industriel. Toutefois, compte-tenu du caractère chronique de la pathologie, la survenue d'EI à long terme différents de ceux observés sur la période de suivi à court terme semble peu plausible.

Concernant les arrêts de traitement à court terme liés à la survenue d'EI et liés à l'absence de réponse des patients, le choix de les appliquer en une fois dans le modèle à la semaine 30 est cohérent avec les données disponibles. Néanmoins, une discussion concernant l'impact que pourrait avoir ce choix sur les résultats, au moins sur les coûts d'acquisition et d'administration de mavacamten, était attendue. L'incertitude autour ce choix n'est pas explorée mais l'impact sur les résultats est attendu faible, compte-tenu de la période restreinte.

De plus, concernant les arrêts de traitement liés à une détérioration de la classe NYHA à long terme, une incertitude subsiste quant à la transposabilité en pratique courante de l'utilisation du mavacamten s'agissant de la temporalité d'évaluation de la réponse au traitement et de la décision d'arrêt de traitement. Les analyses de sensibilité conduites ne permettent pas d'explorer l'incertitude liée à ce choix. Par conséquent, une incertitude persiste quant à la méthode d'estimation des arrêts de traitement liés à l'absence de réponse et l'impact de ce choix sur les résultats en termes de coûts d'acquisition de mavacamten est inconnu.

**Traitements ultérieurs :**

Le choix d'une proportion de patients recevant des procédures invasives identique dans les deux bras de traitement est insuffisamment justifié par l'industriel. En effet, compte-tenu de la stratégie thérapeutique dans l'indication, un taux de recours différent pourrait être attendu entre les patients pris en charge en 1<sup>re</sup> ligne de traitement et les patients pris en charge en 2<sup>e</sup> ligne. Cependant, il est précisé que les recours à ces

Mineure

Mineure

- Proportion de patients qui reçoit un traitement ultérieur par des procédures invasives de 4,3%, identique dans les deux bras de traitement et estimée à partir des données observées dans l'observatoire REMY et convertie en probabilité par cycle ;
- Répartition myectomie/alcoolisation septale observée dans l'observatoire REMY (respectivement 67,5 % et 32,5 % pour l'alcoolisation septale et la myectomie).

*Analyse de sensibilité : aucune*

procédures est limité, puisqu'il s'agit d'une stratégie de dernier recours qui n'est pas proposé systématiquement aux patients, notamment compte-tenu des risques de décès lors de ces interventions.

Le recours à l'observatoire REMY est acceptable en l'absence d'autres sources disponibles. Toutefois, la proportion de patients éligibles à une procédure invasive est calculée à partir de la proportion de patients de la classe NYHA III dans l'étude REMY. Cependant, cette étude identifie également le recours aux procédures invasives chez des patients d'autres classes. L'industriel précise que l'étude ne prend pas en considération l'évolution de classe des patients et ne retient que la classe à l'inclusion. Par conséquent, une incertitude persiste quant au taux de procédures invasives finalement observés chez les patients ayant progressé au cours de l'étude dans la classe NYHA. Le choix de l'industriel de retenir uniquement le taux observé chez les patients de la classe NYHA III semble surestimer la probabilité d'avoir recours à ces dernières, compte-tenu de la forte probabilité dans cette classe. Pourtant, la proportion de patients dans la classe NYHA III étant plus importante dans le bras comparateur, ce choix pourrait surestimer le poste de coût dans ce bras. Néanmoins, en l'absence d'une analyse de sensibilité en scénario sur cet aspect, l'incidence de ce paramètre sur les résultats demeure inconnue, bien que jugée négligeable en raison du faible recours à ces procédures dans la pratique clinique française.

Mineure

## Validation

### Validation interne

- Comparaison des proportions de patients par états de santé modélisés avec les données issues de l'essai EXPLORER-HCM à l'inclusion et 30 semaines.
- Comparaison de la survie des patients modélisés avec les données issues de l'observatoire REMY.

### Validation externe

Les données exploratoires de l'étude EXPLORER-LTE ont été comparé aux données du modèle pour le bras mavacamten à l'inclusion, la semaine 12, 48 (46 pour le modèle), 108 (106 pour le modèle) et 120 (118 pour le modèle).

### Validation croisée

Deux évaluations économiques issues de la littérature ont été utilisées pour comparer les choix structurants et de modélisation ainsi que les résultats (17,18).

### Validation interne

L'exercice de validation interne est décrit.

Cet exercice montre :

- des données comparables entre les proportions de patients par états de santé (classe NYHA) modélisés et issus de l'essai EXPLORER-HCM à l'inclusion et à 30 semaines dans les deux bras de traitement ;
- une mortalité modélisée similaire à celle observée dans l'observatoire REMY à 5 et 10 ans chez les patients sous traitement de fond seul.

### Validation externe

L'industriel n'a pas réalisé un exercice de validation externe en raison de l'absence de données externes et indépendantes.

Cependant, l'utilisation des données issues de l'étude EXPLORER-LTE permet de comparer les données d'efficacité du bras mavacamten à des données cliniques externes mais dépendantes.

Cette comparaison permet de mettre en évidence une sous-estimation des patients en classe NYHA I et une surestimation des patients en classe NYHA III/IV dans le modèle.

#### Validation croisée

Les deux sources (Wasfy *et al.* (2021), Desai *et al.* (2022)) utilisées pour la validation croisée reposent également sur les données de EXPLORER-HCM.

L'exercice de validation croisée est bien décrit.

### Estimation de l'utilité

**Sources de données :** données de qualité de vie collectées dans l'essai EXPLORER-HCM par le questionnaire EQ-5D-5L à l'inclusion, puis à la semaine 6, 12, 18, 30 et 38.

**Valorisation :** application de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-5L (Andrade *et al.* 2020 (19))

#### Méthode d'estimation :

- Une approche pas à pas (*stepwise* ou *forward*) a été utilisée pour la sélection des covariables à intégrer dans le modèle.
- Modèles linéaires à effets mixtes (LEM) pour mesures répétées.
- Les scores d'utilité sont dépendants de la classe NYHA et indépendants du bras de traitement.
- Un décrétement d'utilité lié à l'âge est appliqué à chaque cycle du modèle prenant en compte la répartition par sexe selon le modèle établi par Gautier *et al.* (20).
- Un décrétement d'utilité liés aux EI est appliqué concernant les fibrillation atriale (-0,126) (21) et la dysfonction érectile (-0,07) (22).

#### Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etat de santé	Utilité
NYHA I	0,979 (0,002)*
NYHA II	0,940 (0,003)*
NYHA III/IV	0,869 (0,009)*

(\*) : écart type estimé

La source de données et la méthode de valorisation des scores d'utilité sont mentionnées et acceptables.

Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité, l'approche « *stepwise regression* » utilisée pour sélectionner les potentielles covariables n'est pas adaptée. Cette approche a comme objectif de prédire les facteurs associés aux scores d'utilité au lieu de mettre en exergue les potentielles covariables qui doivent être intégrées dans le modèle pour des raisons identifiées et documentées lors des réponses au questionnaire EQ-5D-5L. De plus, ce type de méthodes présente des limites statistiques comme un biais sur les interactions potentielles que peuvent avoir les variables entre elles. Ces méthodes sont généralement recommandées lorsque de nombreux facteurs sont à tester, ce qui n'est pas le cas ici. Par ailleurs, l'industriel ne fournit pas une annexe technique permettant de vérifier les étapes et les choix statistiques considérés lors de l'estimation des paramètres.

Néanmoins, en l'absence de résultats statistiquement significatifs avec l'approche proposée, l'industriel mentionne avoir utilisé un modèle linéaire à effets mixtes pour mesures répétées où des variables d'ajustement ont été incluses compte-tenu de la plausibilité clinique de ces dernières, après discussion avec des experts cliniciens. L'ordre de grandeur des estimations des scores d'utilité paraît plausible, mais il est regrettable que l'industriel n'ait pas fourni de documentation technique et transparente permettant de vérifier la cohérence de ce qu'il affirme avec des éléments techniques (notamment l'absence de différences statistiquement significatives entre les bras de traitement justifiant des scores d'utilité par états de santé et non spécifique du traitement reçu).

**Décrétements d'utilité liés aux EI :** En l'absence d'estimation de désutilités dans l'essai EXPLORER-HCM, les données ont été recherchées dans la littérature.

Mineure

Analyses de sensibilité : avis économique VYNDAQEL (source) (RDCR -24%), pas de décrétement d'utilité lié à l'âge et pas d'ajustement par le sexe (RDCR -1%), application d'un score d'utilité extrême pour la classe NYHA (-3%)

## Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros<sub>2023</sub> selon l'indice des prix à la Consommation base 2015 de l'INSEE (23).

- **Coûts liés à l'acquisition des traitements** : identifiés et mesurés selon les RCP ou la littérature et valorisés via BdM\_IT pour les traitements ambulatoires et l'ATIH pour les traitements hospitaliers.
  - Coûts liés à mavacamten : mesurés par le RCP et valorisés par le prix revendiqué par l'industriel et ajout des honoraires liés à la dispensation et aux conditionnements.
  - Coûts liés au traitement de fond : identifiés par l'essai EXPLORER-HCM, mesurés par le RCP et valorisés par le tarif forfaitaire de responsabilité.
- **Coûts de suivi spécifique à mavacamten** :
  - Consultations : identifiées et mesurées par le RCP et valorisées par Activités et honoraires spécialistes.
  - Actes techniques : identifiés et mesurés par le RCP et valorisés par CCAM.
  - Test pharmacogénétique : identifié et mesuré par le RCP et valorisé par le RIHN.
- **Coûts liés au suivi de la pathologie par classe NYHA** : identifiés, mesurés et valorisés par l'étude SNDS (14).
- **Coûts liés aux événements indésirables** : identification et fréquence à partir de l'essai EXPLORER-HCM et valorisation des séjours à partir de l'ENCC 2019 ou, si non robuste, les tarifs des GHS 2023.
- **Coûts liés au recours à une procédure invasive** : identifiés et mesurés par l'étude SNDS (source) et valorisés par l'étude SNDS (14), ATIH-MCO 2023, ENC-MCO 2019, Tarifs des GHS 2023.
- **Coûts liés aux transports médicaux** : coût moyen remboursé par l'assurance maladie appliqué aux patients hospitalisés.
- **Coûts liés aux décès** : identifiés et mesurés via Santé publique France et valorisés à partir de l'ENCC.

Les coûts de production ont été privilégiés. Les tarifs des GHM étaient utilisés dès lors que le taux de sondage était inférieur à 20% ou l'erreur relative

Le recours à l'étude SNDS (14) pour l'estimation des coûts de suivi liés à la pathologie génère une incertitude. En effet, seuls les patients ayant une hospitalisation pour la pathologie ont été identifiés dans cette étude. Par conséquent, le profil des patients de cette étude pourrait correspondre à des patients ayant une pathologie associée à davantage de comorbidités. Ainsi, la fréquence de consommations des ressources pourrait être surestimée par rapport à la fréquence de ressources consommées attendue chez les patients sans hospitalisation, en particulier dans la classe NYHA I. Toutefois, l'industriel discute cette limite et propose des analyses en scénario pour explorer l'incertitude liée aux coûts de suivi de la pathologie des patients non-hospitalisés conduisant un impact quasi nul sur le RDCR (+0,4 lorsque les coûts augmentent de 50% et -0,4% lorsqu'ils diminuent de -50%).

Pour les autres postes de coûts, la méthode d'estimation est cohérente. Bien que certaines imprécisions puissent générer une incertitude sur les coûts, elles restent acceptables :

- le détail de la mesure et la valorisation du nadolol est manquant ;
- la répartition des bêtabloquants est incertaine. La source mobilisée fournit des données par volume de délivrance des molécules toutes indications confondues. Toutefois, un impact négligeable sur les résultats est attendu, au regard des prix unitaires très proches de ces produits.

Aucune

d'échantillonnage était jugé « mauvaise » dans l'ENC 2019. L'ensemble des ressources consommées et les coûts unitaires sont présentés dans le Tableau 32 en complément.

*Analyses de sensibilité : perspective sociétale (perte de productivité liée à l'absentéisme) (RDCR -6%) consommation de ressources de l'état NYHA III/IV selon une répartition 90%/10% (RDCR -1%), variation de +50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés (RDCR +0,4%) et de -50% (RDCR -0,4%),*

## Analyse de l'incertitude

### Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres

- Paramètres liés à la population simulée, paramètres d'efficacité et de tolérance, paramètres des coûts, paramètres des utilités.
- Pour chaque paramètre issu d'une estimation, bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles ou variations arbitraires de  $\pm 20\%$  autour de la valeur moyenne.

### Analyse de sensibilité en scénario

- Choix structurants : horizon temporel, actualisation
- Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : population simulée, répartition des patients dans la classe NYHA III/IV, probabilités de transition, mortalité dans la classe NYHA, EI, effet traitement, arrêt de traitement, qualité de vie et coûts

### Analyse probabiliste

- Nombre de simulation : 1 000
- Paramètres et distribution (liste des variables incluses) :
  - âge : distribution normale ;
  - % hommes : distribution Bêta ;
  - % NYHA I, II et III/IV : distribution Dirichlet ;
  - % NYHA III et IV (dans la classe III/IV fusionnée) : distribution Bêta ;
  - probabilités de transition dans chacun des bras de traitement : distribution Dirichlet ;
  - progression naturelle de la maladie distribution : distribution Dirichlet
  - arrêts de traitement : distributions Bêta ;
  - mortalité classe NYHA II et III/IV : distribution log-normale, positive ;
  - scores d'utilité : distribution Bêta ;
  - désutilités liées au EI : distribution Normale ;

La méthode des analyses de sensibilité est détaillée. Le choix des distributions pour les analyses probabilistes est justifié pour chacun des paramètres.

Le résultat de l'ensemble des paramètres testés dans l'analyse déterministe aurait pu être présenté au moins en annexe.

Aucune

- durée des EI : distribution Gamma ;
- fréquence des EI : distributions Béta ;
- lignes ultérieures : distribution Béta ;
- coûts : distributions Gamma sauf pour la répartition bétabloquants/inhibiteurs des canaux calciques : distribution Béta

La liste complète et détaillée des analyses de sensibilité est présentée dans le Complément C.

## 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

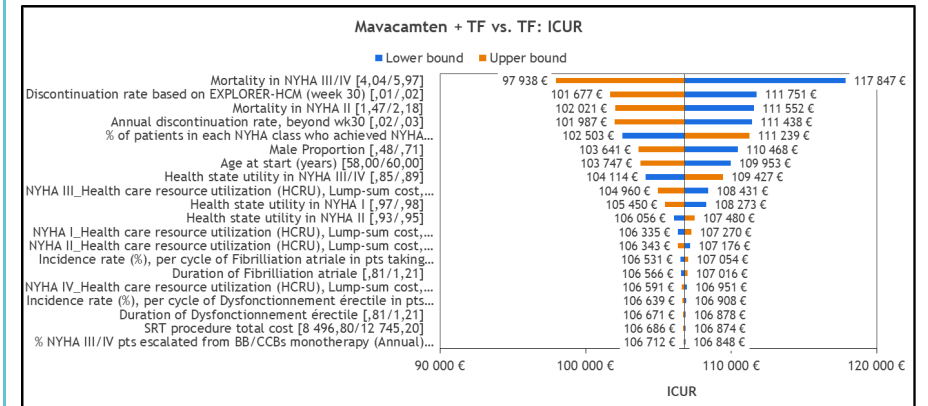
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
<b>Résultats</b>						La probabilité de 80% pour mavacamten d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 126 250 €/QALY. <b>Courbe d'acceptabilité</b>
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Traitement de fond seul (TF)	47 627 €	12,73	13,76			
mava-camten + TF	172 526 €	13,90	14,73	127 718 € / AV	106 780 € / QALY	
<b>Variation du RDCR en fonction du prix</b>						<b>Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)</b> Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :
		<b>RDCR</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>– la mortalité de l'état de santé NYHA III/IV associée à un RDCR de 117 847 €/QALY (+ 10,36%) pour la borne basse et 97 938 €/QALY (-8,28%) pour la borne haute ;</li> <li>– le taux d'arrêt de traitement liés aux EI à la semaine 30 associé à un RDCR de 111 751 €/QALY (4,66 %) pour la borne basse et 101 677 €/QALY (-4,78 %) pour la borne haute ;</li> </ul>
Prix mavacamten	█%	101 136 €		-5 %		
Prix mavacamten	█%	95 492 €		-11 %		
Prix mavacamten	█%	84 204 €		-21 %		



- la mortalité de l'état de santé NYHA II associée à un RDCR de 111 552 €/QALY (+4,47 %) pour la borne basse et 102 021 €/QALY (-4,46 %) pour la borne haute.

### Diagramme de tornade de l'analyse de sensibilité déterministe



### Analyses de sensibilité en scénario

Analyse principale : 106 780 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel 15 ans	169 560 €	59 %
Source des utilités : analyse économique de VYNDAQEL	81 099 €	-24 %
Horizon temporel 20 ans	130 022 €	22 %
Arrêt de traitement pour 50% des patients stables	130 163 €	22 %

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
<b>Objectif</b>											
<p>Evaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie (AM) de l'introduction sur le marché français de mavacamten, en association au traitement de fond, chez les patients adultes atteints de CMHo avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de la CMHo.</p>	<p>Similairement à l'analyse de l'efficacité, l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est restreint par rapport à l'indication de l'AMM « traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, <i>New York Heart Association</i>) chez l'adulte » mais est cohérent avec la demande de remboursement.</p> <p>Ce choix est acceptable.</p>	Aucune									
<b>Choix structurants</b>											
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune									
<p><b>Horizon temporel</b> : 5 ans</p> <p>Première année : première année de commercialisation du produit</p> <p>Le choix de l'horizon temporel est justifié par l'industriel puisqu'il permet de capturer l'impact à long terme sur le système de santé dans une pathologie sans comparateur dans la même indication.</p>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune									
<p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, sans dysfonction systolique ventriculaire gauche avec des symptômes (NYHA II-III) persistants sous traitement de fond de la CMHo.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune</p>	Similairement à l'analyse de l'efficacité, la population d'analyse de l'impact budgétaire correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. Ce choix est acceptable.	Aucune									
<p><b>Population cible</b> :</p> <p><b>Estimation de la population cible</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Projection de la population</th> <th>Année 1</th> <th>Sources/hypothèses/méthode de calcul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population adulte française</td> <td>53 700 000</td> <td>INSEE</td> </tr> <tr> <td>Prévalence CMH</td> <td>0,2 %</td> <td>PNDS (6)</td> </tr> </tbody> </table>	Projection de la population	Année 1	Sources/hypothèses/méthode de calcul	Population adulte française	53 700 000	INSEE	Prévalence CMH	0,2 %	PNDS (6)	<p>Les sources de données retenues pour estimer la population cibles sont acceptables et cohérentes avec la population cible retenue dans l'avis de CT de CAMZYOS (12).</p> <p>Le choix d'utiliser un taux d'évolution de la population cible est acceptable. Toutefois, la méthode d'estimation du taux d'évolution retenu pourrait être à l'origine d'incertitude. Le recours à l'étude SNDS pour documenter l'incidence de la CMHo en France est justifié, par l'industriel, par l'absence de donnée épidémiologique française. L'estimation d'un taux d'évolution uniquement sur la dernière année n'est pas justifié, d'autant qu'il s'agit d'un taux ponctuel et aucune comparaison avec les taux des années précédentes n'est présentée et est incertain. Cependant, l'industriel précise qu'il est possible de discuter la valeur d'incidence en utilisant la relation suivante :</p>	Mineure
Projection de la population	Année 1	Sources/hypothèses/méthode de calcul									
Population adulte française	53 700 000	INSEE									
Prévalence CMH	0,2 %	PNDS (6)									

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve	
<b>Étiologie sarcomérique</b>	30 à 60 %	PNDS (6)	prévalence = incidence * durée de la maladie. Les calculs présentés par l'industriel aboutissent à des résultats cohérents. Les analyses de sensibilité explorant le taux d'incidence de la CMHo aboutissent à une variation négligeable de l'impact budgétaire (<1%).		
<b>CHM obstructive</b>	43,5 %	Observatoire REMY (24)			
<b>Patients symptomatiques (NYHA II/III)</b>	70,5 %	Observatoire REMY (24)			
<b>Patients symptomatiques (NYHA II/III) traités par bêtabloquants ou inhibiteurs de canaux calciques</b>	93,8 %	Observatoire REMY (24)			
<b>Population cible (n)</b>	18 537	Calcul			
<b>Projection de la population cible :</b>					
<p>Une évolution de la population cible est considérée dans l'analyse et se fonde sur les données de l'étude SNDS, étude de cohorte observationnelle rétrospective des patients atteints d'une CMHo en France, incluant des patients hospitalisés pour une CMHo entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2018. Dans cette étude, les données de prévalence des patients atteints de CMHo sont présentées annuellement et le nombre de patients identifié au cours des deux dernières années d'inclusion était 5 023 en 2017 et 5 207 en 2018, soit une augmentation de 184 patients (+3,7%). Ce taux est appliqué à la population cible sur l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire.</p>					
<b>Proje- tion de la popula- tion cible</b>	<b>Année 1</b>	<b>Année 2</b>	<b>Année 3</b>	<b>Année 4</b>	<b>Année 5</b>
	18 537	19 227	19 942	20 684	21 454
<p><i>Analyse de sensibilité : Population française +/-20% (IB +/-20%), Incidence CMHo +/-20% (IB +/-0,68%)</i></p>					
<b>Scénarios comparés :</b>			<p>Le choix des scénarios à comparer reposant sur les comparateurs de l'analyse d'efficacité, font l'objet d'une analyse critique similaire, notamment concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'incertitude entourant la répartition par molécule au regard du manque de données ;</li> <li>– l'exclusion de disopyramide acceptable ;</li> </ul>	Aucune	
<p>Les scénarios comparés sont définis à partir de la synthèse à destination des médecins traitants (2021) à partir du PNDS (10), l'avis de la CT prononcés pour les spécialités à base de disopyramide (8,9), le PNDS à la cardiomyopathie hypertrophique (6) (2021), les recommandations européennes de l'ESC datant de</p>					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>2014 (7) et 2023 (11) et les recommandations américaines de l'AHA/ACC datant de 2020 (4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Scénario sans mavacamten</b> : seul le traitement de fond est disponible (bétabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques) ;</li> <li>– <b>Scénario avec mavacamten</b> : mavacamten en association au traitement de fond est disponible au côté du traitement fond seul.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– le choix de ne pas considérer les procédures invasives comme des comparateurs mais comme des traitements ultérieurs, qui est cohérent avec la pratique courante de considérer ces procédures en dernier recours.</li> </ul>	
<p><b>Modélisation de l'AIB et hypothèses</b></p>	<p><b>Modélisation</b></p>	
<p><b>Modèle de l'AIB :</b></p> <p>Un modèle de type multi-cohortes a été retenu, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en année 1 une première cohorte correspondant aux patients éligibles en France au moment de l'introduction de mavacamten ;</li> <li>– les années suivantes, des cohortes de patients correspondant aux patients incidents (cohorte 2 à 5).</li> </ul> <p><b>Evolution de la population dans le modèle :</b></p> <p>Le nombre de patients traités par chacun des scénarios est calculé à partir de la dynamique entre la prévalence et l'incidence de la maladie, les parts de marchés et les arrêts de traitements incluant les décès. Les patients sont suivis dans le modèle jusqu'à l'année 5 ou leur décès. Les patients incidents de chaque nouvelle cohorte sont répartis entre les deux bras de traitement selon les parts de marché de l'année correspondante. Les patients du bras traitement de fond seul de chaque cohorte peuvent passer à un traitement par mavacamten, selon les parts de marché de la 2<sup>e</sup> année à la 5<sup>e</sup> année, mais l'inverse n'est pas possible.</p> <p>Les taux d'arrêt de traitement par mavacamten et les taux de mortalité sont appliqués afin d'estimer le nombre de patients réellement traités chaque année, à partir des traces de Markov du modèle coût-efficacité.</p>	<p>Le choix d'un modèle de type multi-cohortes est cohérente avec l'histoire de la pathologie. La structure du modèle est bien décrite.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Parts de marché et population rejointe</b></p>		
<p>Les parts de marché ont été estimées à partir d'hypothèses de diffusion basées sur la place future de mavacamten dans les recommandations cliniques et de l'absence d'alternative thérapeutique dans sa ligne de traitement (2<sup>e</sup> intention en association traitement de fond).</p> <p><b>Scénario SANS mavacamten</b></p>	<p>L'hypothèse de considérer 100% des patients traités par le traitement de fond dans le scénario sans mavacamten est cohérente avec les recommandations françaises (6).</p> <p>Les différentes populations (population éligible, population rejointe et population non éligible) permettant d'estimer les parts de marché des cohortes incidentes (probabilité pour un patient d'être traité à l'entrée dans le modèle) et prévalentes (probabilité</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	pour un patient d'initier mavacamten au cours des années suivant son entrée dans le modèle) dans le scénario avec mavacamten sont bien présentées.	
Parts de marché du traitement de fond (%)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		
<b>Scénario AVEC mavacamten</b>							
		An- née 1	An- née 2	An- née 3	An- née 4	An- née 5	
Parts de marché entrées dans le modèle (« Inputs »)	Parts de marché des cohortes prévalentes*	■	■	■	■	■	
	Parts de marché des cohortes incidentes	■	■	■	■	■	
<p>Les parts de marchés des cohortes prévalentes sont identiques chaque année pour toutes les cohortes.</p> <p>Les parts de marchés des cohortes incidentes sont appliquées aux cohortes 1, 2, 3, 4 et 5, respectivement en année 1, 2, 3, 4 et 5.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : variation des parts de marché des cohortes incidentes de +/- 10% (IB respectif +1,1% et -1,1%), variation de +/- 10% des parts de marché des cohortes prévalentes +/- 10% (IB respectif +3,7% et -4,3%)</i></p>							

### Données cliniques mobilisées

Les données cliniques sont celles utilisées annuellement dans l'analyse de l'efficacité et concernent pour le bras mavacamten en ajout du traitement de fond et le bras traitement de fond seul :

- les proportions annuelles de patients dans les états de santé « NYHA I », « NYHA II » et « NYHA III/IV » à partir des traces de Markov générées dans le modèle d'efficacité ;

Les données mobilisées dans le modèle sont décrites.

L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficacité, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques, en particulier s'agissant de :

- l'absence de traitement de fond dans une partie de la population simulée (8%), principalement dans le bras traitement de fond, favorisant légèrement le bras

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– les taux d'arrêt de traitement à partir des traces de Markov générées dans le modèle d'efficience ;</li> <li>– les taux de mortalité à partir des traces de Markov générées dans le modèle d'efficience ;</li> <li>– les durées moyennes de traitement estimées à partir des traces de Markov générées dans le modèle d'efficience ;</li> <li>– les taux de recours aux traitements ultérieurs pour les états de santé « NYHA I », « NYHA II » et « NYHA III/IV » à partir du registre REMY ;</li> </ul> <p>les données d'incidence des effets indésirables liés à mavacamten et au traitement de fond seul à partir de l'essai EXPLORER-HCM.</p>	<p>mavacamten comme le montre l'analyse post-hoc fournie lors de l'échange technique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de discussion concernant l'impact que pourrait avoir le choix d'appliquer les arrêts de traitement à court terme en une fois à la semaine 30 sur les résultats de l'IB.</li> </ul>	<p>Mineure</p>

### Coûts pris en compte

<p>Actualisation des coûts en Euros<sub>2023</sub> selon l'indice des prix à la Consommation base 2015 de l'INSEE (23)</p> <p>Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont similaires à l'analyse de l'efficience, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les coûts d'acquisition des traitements ;</li> <li>– les coûts de consommation de ressources de la maladie par classe NYHA incluant des coûts de transport ;</li> <li>– les coûts de suivi additionnel lié à l'initiation de mavacamten ;</li> <li>– les coûts des événements indésirables incluant des coûts de transport ;</li> <li>– les coûts des traitements ultérieurs ;</li> <li>– les coûts de fin de vie.</li> </ul> <p>Seuls les coûts directs sont considérés. Les tarifs GHS ont été considérés pour la valorisation des coûts hospitaliers.</p> <p>Analyses de sensibilité : prix de mavacamten ■ % (IB -5,1%), ■ % (IB -10,1%), ■ % (IB -20,2%)</p>	<p>L'identification et la mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficience et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB.</p>	<p>Aucune</p>
--	---	---------------

### Analyses de sensibilité

<p><b>Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paramètres : population française, incidence de la CHMo, taux de recours à une procédure invasive, proportion des bêtabloquants,</li> </ul>	<p>Les analyses de sensibilité déterministes et en scénario sont correctement décrites et acceptables</p>	<p>Aucune</p>
--	---	---------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>proportion des inhibiteurs de canaux calciques parmi le bras « bêtabloquants/inhibiteurs de canaux calciques », coût journalier des différents traitements de fond, des procédures invasives, des soins de vie, de suivi de la pathologie pour chaque classe NYHA et des EI.</p> <p>– Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20%.</p> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b></p> <p>– Baisse du prix d'acquisition de mavacamten ( [REDACTED] € PPTTC) : [REDACTED] et [REDACTED].</p> <p>– Evolution des parts de marché de mavacamten dans les cohortes incidentes : ±10%.</p> <p>– Evolution des parts de marché de mavacamten dans les cohortes prévalentes : ±10%.</p> <p>– Arrêt de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pendant la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM pour absence de réponse au traitement : arrêt de traitement pour 75% des patients stables et 100% des patients détériorés ; arrêt de traitement pour 50% des patients stables et 100% des patients détériorés</li> <li>• lié à une détérioration de classe NYHA à long terme (&gt;30 semaines) : pas d'arrêt de traitement</li> </ul> <p>– Répartition des patients dans l'état de santé NYHA III/IV : 100% NYHA III/0% NYHA IV, 90% NYHA III/10% NYHA IV, 80% NYHA III/20% NYHA IV</p>		

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude																
<b>Population rejointe</b>						<b>Analyse de sensibilité déterministe</b>																
<p>Dans le scénario avec mavacamten, le nombre de patients-années traités ou ayant initié un traitement par mavacamten cumulé sur 5 ans est de [REDACTED], et de [REDACTED] patients-années traités par le traitement de fond seul (TF).</p>																						
<b>Situation sans mavacamten</b>	<b>Année 1</b>	<b>Année 2</b>	<b>Année 3</b>	<b>Année 4</b>	<b>Année 5</b>																	
<b>Population totale</b>	18 537	19 227	19 942	20 684	21 454																	
<b>Population décédée</b>	0	256	533	865	1 236																	
<b>Population rejointe totale</b>	18 537	18 971	19 409	19 819	20 218																	
<b>Population traitée</b>	TF seul	18 537	18 971	19 409	19 819	20 218																
<b>Situation avec mavacamten</b>	<b>Année 1</b>	<b>Année 2</b>	<b>Année 3</b>	<b>Année 4</b>	<b>Année 5</b>																	
<b>Population totale</b>	18 537	19 227	19 942	20 684	21 454																	
<b>Population décédée</b>	0	249	500	760	1 018																	
<b>Population rejointe totale</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																	
<b>Population traitée</b>	TF seul	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																
	mavacamten + TF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																
	TF seul après arrêt mavacamten	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																
<b>Impact budgétaire</b>						<b>Principales analyses de sensibilité en scénario</b>																
<p>L'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction de mavacamten, entraîne une augmentation des dépenses de [REDACTED] €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de mavacamten entraîne une hausse des dépenses de [REDACTED] de [REDACTED].</p>						<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Analyse de sensibilité</th> <th>Variation de l'IB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables</td> <td>50%</td> <td>+18%</td> </tr> <tr> <td>Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables</td> <td>75%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Parts de marché mavacamten cohortes prévalentes</td> <td>Borne basse : -10%</td> <td>-4,3%</td> </tr> <tr> <td>Borne haute : +10%</td> <td>+3,7%</td> </tr> </tbody> </table>			Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB	Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables	50%	+18%	Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables	75%	9%	Parts de marché mavacamten cohortes prévalentes	Borne basse : -10%	-4,3%	Borne haute : +10%	+3,7%
Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB																				
Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables	50%	+18%																				
Arrêt de traitement à 30 semaines pour les patients stables	75%	9%																				
Parts de marché mavacamten cohortes prévalentes	Borne basse : -10%	-4,3%																				
	Borne haute : +10%	+3,7%																				



██████ € en année 1, de ██████ € en année 2, de ██████ € en année 3, ██████ € en année 4 et ██████ € en année 5.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
<b>Situation sans mavacamten</b>						
<b>TF seul</b>						
Acquisition	██████	██████	██████	██████	██████	██████ €
Suivi additionnel	-€	-€	-€	-€	-€	-€
Consommation de res- sources	44 835 239 €	47 741 415 €	50 140 793 €	52 380 257 €	54 511 443 €	249 609 147 €
EI	816 738 €	835 842 €	855 165 €	873 204 €	890 822 €	4 271 771 €
Soins de fin de vie	899 136 €	969 354 €	1 166 315 €	1 297 917 €	1 436 688 €	5 769 410 €
Procédures invasives	3 488 862 €	3 822 278 €	4 037 923 €	4 239 472 €	4 431 072 €	20 019 607 €
<b>TOTAL</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Situation avec mavacamten</b>						
<b>Mavacamten + TF</b>						
Acquisition	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dont Acquisition mava- camten	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dont Acquisition TF	██████	██████	██████	██████	██████	██████ €
Suivi additionnel	2 150 025 €	4 470 646 €	6 286 705 €	5 000 997 €	2 655 140 €	20 563 513 €

#### Variation du prix d'acquisition de mavacamten

	Variation de l'impact budgétaire (%)
Diminution de ██████	-5,1%
Diminution de ██████	-10,1%
Diminution de ██████	-20,2%

<b>Consommation de res- sources</b>	3 359 359 €	10 803 268 €	21 749 349 €	31 373 817 €	37 422 462 €	104 708 255 €
<b>EI</b>	121 063 €	359 912 €	685 096 €	922 533 €	1 029 070 €	3 117 674 €
<b>Soins de fin de vie</b>	74 683 €	229 445 €	472 386 €	705 097 €	890 419 €	2 372 030 €
<b>Lignes ultérieures</b>	279 588 €	898 772 €	1 812 462 €	2 620 064 €	3 134 199 €	8 745 085 €
<b>TF seul</b>						
<b>Acquisition</b>	████	████	████	████	████	████ €
<b>Suivi additionnel</b>	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
<b>Consommation de res- sources</b>	39 903 363 €	32 005 079 €	18 802 012 €	8 307 903 €	3 578 511 €	102 596 868 €
<b>Evènements indésirables</b>	726 897 €	560 433 €	321 074 €	139 315 €	59 741 €	1 807 460 €
<b>Soins de fin de vie</b>	800 231 €	649 805 €	436 106 €	203 092 €	89 677 €	2 178 911 €
<b>Procédures invasives</b>	3 105 087 €	2 562 085 €	1 513 268 €	670 882 €	288 737 €	8 140 059 €
<b>TOTAL</b>	████	████	████	████	████	████ 295 €
<b>IB total</b>	████	████	████	████	████	████
<b>IB cumulé</b>	████	████	████	████	████ 5 19 €	-

# 4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

## 4.1. Présentation de la méthodologie

### 4.1.1. Synthèse des choix structurants

Tableau 6 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Libellé	Hypothèse /Valeur	Justification /Référence	Scénario
<b>Gestion de la dimension temporelle</b>			
Horizon temporel	25 ans	Age des patients, histoire naturelle de la pathologie, espérance de vie des patients atteints de CMHo	30 ans 20 ans 15 ans
Taux d'actualisation	2,5 %	Guide méthodologique de la HAS	0 % et 4,5 %
Durée des cycles pendant la période de l'essai EXPLORER-HCM	2 ou 4 semaines	Durée des cycles entre les points d'évaluation de EXPLORER-HCM	Non
Durée des cycles pendant la période de suivi à long-terme	4 semaines	Cohérence avec le conditionnement de mavacamten	Non
<b>Population simulée</b>			
Population simulée	Population ITT de l'essai EXPLORER-HCM	Utilisation des données de la randomisation	Non
Age moyen à l'entrée du modèle	59 ans	Essai EXPLORER-HCM	Données de l'observatoire REMY (58 ans)
Proportion de femmes	40,6 %	Essai EXPLORER-HCM	Données de l'observatoire REMY (39,7 %)
Sévérité à l'inclusion	NYHA II : 72,9 % NYHA III : 27,1 %	Essai EXPLORER-HCM	Données de l'observatoire REMY (NYHA II : 64,9 %, NYHA III : 35,1 %)
<b>Structure du modèle</b>			
Etats de santé selon les classes NYHA	Regroupement des classes NYHA III et IV en un seul état de santé	Absence de données spécifiques pour modéliser la classe NYHA IV et proportion négligeable de patients NYHA IV (~1 %) dans la CMHo	Proportion de patient de 100 % en NYHA III dans l'état de santé NYHA III/IV (impact sur les coûts)  Proportion de patient de 80 %/20 % dans les états de santé NYHA III et IV respectivement pour la classe NYHA III/IV (impact sur les coûts)

			Proportion de patient de 80 %/20 % dans les états de santé NYHA III et IV respectivement pour la classe NYHA III/IV (impact sur les coûts et les utilités)
--	--	--	--

### Intégration des données cliniques dans le modèle

Estimation des probabilités de transition pour le bras mavacamten	Matrices de transition définies selon les points d'évaluation de EXPLORER-HCM entre l'inclusion et la semaine 30 dans la population ITT	Utilisation complète des données observées dans EXPLORER-HCM	Utilisation des données dans la population recevant un traitement de fond
---	---	--	---

### Modélisation

Modélisation des transitions dans la période de suivi à long-terme (extrapolation)	Maintien des patients dans leur dernier état de santé	Hypothèse conservatrice au regard de l'amélioration continue des patients observée dans l'étude EXPLORER-LTE	Non (Cf. effet traitement à long-terme)
Modélisation de la mortalité	Données de mortalité toutes causes estimées par classe NYHA estimées par Wang et al (15).	Données de mortalité spécifique à la pathologie  Effectif et durée de suivi plus importante	Application d'un surrisque de mortalité à la classe NYHA I via un HR de 1,2 (menant à une augmentation des HR des autres classes de 20 %)
Extrapolation de l'effet traitement	Début de l'extrapolation après 30 semaines pour les deux bras de traitement	Utilisation des données cliniques de l'essai EXPLORER-HCM	Non
Effet traitement à long-terme	Application d'une perte d'efficacité à long terme sur la base de l'histoire naturelle de la maladie	Hypothèse conservatrice d'une même progression à long terme de la maladie sous mavacamten et sous traitement de fond seul  Données françaises de l'observatoire REMY	Augmentation de + 50 % de la probabilité de progression dans le bras mavacamten
			Augmentation de + 100 % de la probabilité de progression dans le bras mavacamten
			Utilisation des données de l'étude Maron et al.
Modélisation des effets indésirables	Prise en compte de tous les EI liés au traitement avec impact en termes de désutilités (EI grades 3-4) et de coûts (EI grades 1-4) à chaque cycle	Données observées (incluant les récurrences) dans l'étude EXPLORER-HCM	Exclusion des EI
Modélisation des arrêts de traitement liés aux EI	Application en termes de coûts à chaque cycle du modèle d'un taux d'arrêt de traitement pour EI	Observation d'arrêts liés à un EI dans l'étude EXPLORER-HCM	Non

Modélisation des arrêts de traitement liés à une absence de réponse dans la période de l'essai clinique	Application en une fois aux patients ne présentant pas d'amélioration de classe NYHA entre l'inclusion et la semaine 30 avec impact sur les coûts	Résumé Caractéristique Patient	Arrêt de traitement pour les patients s'aggravant en termes de classes NYHA et pour une partie des patients stables (75 %)  Arrêt de traitement pour les patients s'aggravant en termes de classes NYHA et pour une partie des patients stables (50 %)
Modélisation des arrêts de traitement liés à une détérioration dans la période à long-terme	Arrêt de mavacamten pour les patients présentant une détérioration de leur classe NYHA	Résumé Caractéristique Patient	Absence d'arrêt de traitement liés à une détérioration
Modélisation des lignes ultérieures de traitement	Taux de recours défini par les données de l'observatoire REMY	Source de données de vie réelle donnant un taux de recours par classe NYHA	Non
	Application aux patients des états de santé NYHA III/IV	Données de l'observatoire REMY et recommandations de prise en charge	Non

#### 4.1.2. Comparateurs

Tableau 7 : Eléments justifiant l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse économique- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Rationnel d'inclusion ou d'exclusion	Traitements de fond (TF)		Disopyramide	Procédures invasives
	Bêtabloquants	Inhibiteurs de canaux calciques		
<b>Recommandé par les guidelines</b>	Oui, en 1ère ligne (1ère intention)	Oui, en 1ère ligne (2nde intention)	Non <sup>1</sup>	Oui, en dernier recours, pour les patients éligibles en impasse thérapeutique
<b>AMM</b>	Oui <sup>2</sup>	Oui <sup>3</sup>	Oui	NA
<b>Usage en pratique courante<sup>4</sup></b>	≈ 85 %	≈ 15 %	1%-10 %	< 3 % par an dans l'indication
<b>Données cliniques disponibles</b>	Oui (EXPLORER-HCM)		Non <sup>5</sup>	Non <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Le disopyramide n'est pas recommandé dans la synthèse à destination du médecin traitant publiée par la HAS (10),

<sup>2</sup> Seuls le propranolol, le nadolol et le pindolol possèdent une AMM dans l'indication (6).

<sup>3</sup> Seul le diltiazem possède une AMM dans l'indication. L'utilisation du vérapamil dans cette indication se fait hors-AMM.

<sup>4</sup> Source de données : observatoire français REMY / Somme supérieure à 100 % liée à des combinaisons de traitement. / La présence résiduelle de patients traités par disopyramide est liée à l'inclusion de patients entre 2006 et 2020 avant l'avis de la Commission de Transparence.

<sup>5</sup> Seule une étude randomisée évaluant l'efficacité de disopyramide sur 10 patients en 1988 (25) a été identifiée par la revue systématique de la littérature.

<sup>6</sup> Seule une étude randomisée évaluant l'efficacité des deux procédures invasives disponibles (myectomie versus alcoolisation septale) (26) a été identifiée par la revue systématique de la littérature.

<b>Remboursement</b>	Oui	Oui	Avis de la CT défavorable <sup>7</sup>	Oui
<b>Traitement intégré comme comparateur de l'analyse d'efficacité</b>	Oui		Non	Non
<b>Traitement intégré dans l'analyse d'efficacité</b>	Oui, comme traitement de fond en ajout de mavacamten et comme comparateur (traitement de fond seul chez les patients insuffisamment contrôlés)		Non	Oui, en traitement ultérieur pour une partie des patients éligibles

### 4.1.3. Modélisation

#### 4.1.3.1. Population simulée

#### Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8 : Caractéristiques des patients de l'étude EXPLORER-HCM et de l'observatoire REMY à l'inclusion- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

		EXPLORER-HCM			REMY (NYHA II-III)
		Bras mavacamten	Bras placebo	Total	
<b>N</b>		123	128	251	325
<b>Age, Moyenne en année (ET)</b>		58,5 (12,2)	58,5 (11,7)	58,5 (11,9)	58,0 (15)
<b>Genre, n Femme (%)</b>		57 (46,3)	45 (35,1)	102 (40,6)	129 (39,7)
<b>Classe NYHA, n (%)</b>	NYHA II	88 (71,5)	95 (74,2)	183 (72,9)	211 (64,9)
	NYHA III	35 (28,5)	33 (25,8)	68 (27,1)	114 (35,1)
<b>Traitement à l'inclusion, n (%)</b>	Bétabloquant	94 (76,4)	95 (74,2)	189 (75,3)	258 (83,2)
	Inhibiteur de canaux calciques	25 (20,3)	17 (13,3)	42 (16,7)	47 (15,2)
<b>Paramètres échographiques</b>	FEVG au repos (%)	74 (5,8)	74 (5,9)	NR	69 (6,0)
	LVOT médian, mmHg (Q1-Q3) :				
	Post-exercice (EXPLORER-HCM) Maximal au repos, valsalva ou post-exercice (REMY)	85 (58-107)	79 (58-113)	NR	80 (53-102)
<b>Délai de suivi CMHo, année Moyen (ET) (EXPLORER-HCM) ; Médian (Min ; Max) (REMY)</b>		7 (7,2)	7 (6,6)	7 (NR)	5 (1 ; 12)
<b>Antécédents familiaux, n (%) - CMH</b>		33 (26,8)	36 (28,1)	69 (27,5)	84 (25,8)
	Hypertension artérielle	57 (46,3)	53 (41,1)	110 (43,8)	123 (39,7)

<sup>7</sup> Avis défavorable au remboursement de la CT pour les spécialités RYTHMODAN® et ISORYTHM® en date du 16/09/2020 (18).

<b>Antécédents de troubles du rythme</b>	Mouvement systolique antérieur de la valve mitrale	97 (81,5)	102 (81,0)	199 (81,2)	228 (72,2)
	Tachycardie ventriculaire non soutenue	21 (17,1)	16 (12,5)	37 (14,7)	54 (16,8)
	Tachycardie ventriculaire soutenue	5 (4,1)	5 (3,9)	10 (4,0)	
<b>Cardiovecteur - défibrillateur implantable et / ou pacemaker</b>		27 (22,0)	29 (22,7)	56 (22,3)	53 (16,5)
<b>IMC, kg / m<sup>2</sup> - Moyenne (ET)</b>		29,7 (4,9)	29,2 (5,6)	29,4 (5,3)	27,1 (4,9)

#### 4.1.3.2. Structure du modèle

##### Type de modèle et états modélisés

Figure 1 : Structure du modèle pour l'analyse de l'efficacité de mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

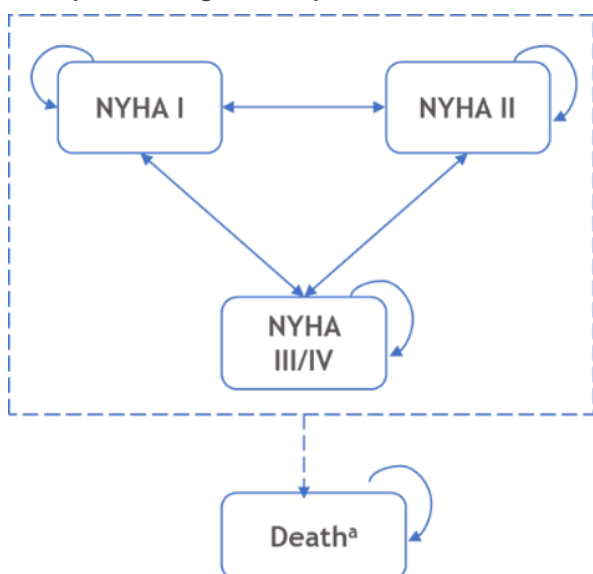


Tableau 9 : Répartition de la cohorte au sein des différents états de santé à l'entrée du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Etat de santé	Répartition à l'inclusion	Source
Classe NYHA I	0 %	Essai EXPLORER-HCM
Classe NYHA II	72,9 %	
Classe NYHA III/IV	27,1 %	

#### 4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

##### Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Tableau 10 : Période du modèle et sources de données intégrées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	Bras mavacamten + TF	Bras traitement de fond seul
<b>Période EXPLORER-HCM</b>	Semaine 0 - 30 : EXPLORER-HCM	
<b>Période à long terme</b>	Semaine 30 - fin : Extrapolation	

Tableau 11 : Comparaison des sources de données pour modéliser la progression naturelle de la maladie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Source	Registre REMY (24)	Maron et al. (27)	
Pathologie	CMHo	CMH, obstruction à l'effort	CMH, obstruction au repos
Origine	France	US et Italie	
N	325	220	104
Durée moyenne de suivi (année)	5,6 ans	7,1 ans	6,7 ans
Type et taux de progression (% par an)	Classe I vers II : 1,4 % Classe I vers III : 0,5 % Classe II vers III : 3,3 %	Classe I/II vers III/IV : 3,2 %	Classe I/II vers III/IV : 7,4 %
		Classe I/II vers III/IV : 4,5 %	

Les probabilités de passer d'une classe NYHA à une autre estimées à partir des données du registre REMY (23) (67 mois de suivi) ont été converties en probabilités annuelles en utilisant la formule suivante :  $probabilité\ finale = 1 - (1 - probabilité\ à\ convertir)^{\frac{durée\ de\ la\ probabilité\ à\ convertir}{durée\ de\ la\ probabilité\ initiale}}$

#### 4.1.3.4. Estimation des probabilités de transitions

Tableau 12 : Données de mortalité estimées dans les différentes sources envisagées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Source de données	Registre REMY (24)	Wu et al. 2022 (SHaRe)	Wang et al. 2023 (Optum)
Type de données	Taux de mortalité	HR ajustés	HR ajustés
Classe NYHA I	1,9 %	1	1
Classe NYHA II	1,9 %	1,48	1,80
Classe NYHA III/IV	3,4 %	3,17	4,94

Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques entre la population EXPLORER-HCM et l'étude de Wang et al. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Source	Population EXPLORER-HCM		Wang et al. (2023)
	Bras mavacamten	Bras placebo	
Patients inclus	30 mai 2018 et 12 juillet 2019		1er janvier 2007 au 31 décembre 2021
Source	Essai clinique international avec des centres aux États-Unis, en Espagne, en Pologne, en Israël, en Allemagne, en France, en République tchèque, au Danemark, aux Pays-Bas, au Portugal, en Italie, en Belgique et au Royaume-Uni		Dossiers médicaux électroniques pour les patients ayant reçu des traitements avec des demandes de remboursement Optum Clinformatics Data Mart et des demandes de remboursement médicales et pharmaceutiques de tiers-payant aux États-Unis.
N	123	128	4 631
<b>Données démographiques</b>			
Âge, n (%)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)	58,5 (15,3)
<b>Genre, n (%)</b>			



Homme	66 (53,7)	83 (64,9)	2451 (52,9)
Femme	57 (46,3)	45 (35,1)	2180 (47,1)
<b>Antécédents familiaux, n (%)</b>			
CMH	33 (26,8)	36 (28,1)	118 (2,55%)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Blanc	115 (93)	114 (89)	3569 (77,1)
Noir	1 (1)	5 (4)	621 (13,4)
Hispanique	-	-	124 (2,7)
Asiatique	4 (3)	2 (2)	95 (2,1)
Autre	-	-	222 (4,8)
<b>Classe NYHA, n (%)</b>			
NYHA I	-	-	1105 (23,86)
NYHA II	88 (72)	95 (74)	1797 (38,80)
NYHA III	35 (28)	33 (26)	1499 (32,36)
NYHA IV	-	-	230 (4,96)

#### 4.1.3.5. Données introduites dans le modèle

#### Probabilités de transition entre les états de santé correspondant aux classes NYHA

Tableau 14 : Matrices de transition – Cycle 2 (durée de 4 semaines - semaines 0 à 4) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,000	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000	0
NYHA II	0,296	0,693	0,011	88	0,105	0,884	0,011	95
NYHA III/IV	0,114	0,400	0,486	35	0,000	0,424	0,576	33

Tableau 15 : Matrices de transition – Cycle 3 (durée de 2 semaines - semaines 4 à 6) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De ↓\ Vers ↓								
NYHA I	0,700	0,300	0,000	30	0,200	0,800	0,000	10
NYHA II	0,093	0,907	0,000	75	0,051	0,898	0,051	98
NYHA III/IV	0,000	0,444	0,556	18	0,050	0,200	0,750	20

Tableau 16 : Matrices de transition – Cycle 4 (durée de 2 semaines - semaines 6 à 8) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,786	0,214	0,00	28	0,875	0,125	0,000	8

NYHA II	0,130	0,835	0,035	85	0,081	0,869	0,050	99
NYHA III/IV	0,000	0,125	0,875	9	0,000	0,150	0,850	20

Tableau 17 : Matrices de transition – Cycle 5 (durée de 4 semaines - semaines 8 à 12) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,879	0,121	0,000	33	0,733	0,267	0,000	15
NYHA II	0,215	0,760	0,025	79	0,078	0,889	0,033	90
NYHA III/IV	0,100	0,400	0,500	10	0,000	0,333	0,667	22

Tableau 18 : Matrices de transition – Cycle 6 (durée de 2 semaines - semaines 12 à 14) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,787	0,213	0,000	47	0,667	0,333	0,000	18
NYHA II	0,164	0,836	0,000	67	0,098	0,848	0,054	92
NYHA III/IV	0,000	0,429	0,571	7	0,000	0,176	0,824	17

Tableau 19 : Matrices de transition – Cycle 7 (durée de 4 semaines - semaines 14 à 18) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,833	0,146	0,021	48	0,714	0,286	0,000	21
NYHA II	0,174	0,812	0,014	69	0,080	0,862	0,058	87
NYHA III/IV	0,000	0,000	1,000	4	0,000	0,105	0,895	19

Tableau 20 : Matrices de transition – Cycle 8 (durée de 4 semaines - semaines 18 à 22) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,866	0,115	0,019	52	0,955	0,045	0,000	22
NYHA II	0,095	0,873	0,032	63	0,121	0,795	0,084	83
NYHA III/IV	0,000	0,333	0,667	6	0,000	0,409	0,591	22

Tableau 21 : Matrices de transition – Cycle 9 (durée de 4 semaines - semaines 22 à 26) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten +TF (N = 123)				TF seul (N = 128)			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
De →\ Vers ↓								
NYHA I	0,941	0,059	0,000	51	0,806	0,129	0,065	31
NYHA II	0,111	0,889	0,000	63	0,067	0,92	0,013	75

NYHA III/IV	0,000	0,167	0,833	7	0,000	0,200	0,800	20
-------------	-------	-------	-------	---	-------	-------	-------	----

Tableau 22 : Matrices de transition – Cycle 10 (durée de 4 semaines - semaines 26 à 30) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Mavacamten + TF (N = 123)				TF seul (N = 128)				
	De →\ Vers ↓	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	N
NYHA I		0,873	0,127	0,000	55	0,767	0,233	0,000	30
NYHA II		0,217	0,733	0,050	60	0,052	0,831	0,117	77
NYHA III/IV		0,000	0,167	0,833	6	0,000	0,158	0,842	19

### Progression naturelle de la maladie

Tableau 23 : Données de progression naturelle de la pathologie provenant de l'observatoire REMY (durée de 4 semaines – à partir du cycle 31) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

		Rapport de la SFC (REMY)
Patients		N = 461
Suivi		67 mois (5,6 ans)
Progression NYHA (% par an)	NYHA I à II	1,4 %
	NYHA I à III	0,5 %
	NYHA II à III	3,3 %

### Probabilités de transition vers l'état décès

Tableau 24 : Données intégrées dans le modèle pour estimer la mortalité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Source de données	Wang et al. (Optum)
NYHA I	1
NYHA II	1,802 (1,40 – 2,32)
NYHA III/IV	4,938 (3,90 – 6,25)

#### 4.1.3.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

### Événements indésirables

Tableau 25 : Liste des EI et taux d'incidence (récence) associés par bras de traitement dans l'étude EXPLORER-HCM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Événement	Bras mavacamten + TF	Bras placebo + TF
<b>Grades 1 – 2</b>		
Fibrillation atriale	1,63 %	1,56 %
Autres (Bloc auriculoventriculaire, palpitations, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire)	1,63 %	3,91 %
Acouphène	0,00 %	0,78 %
Diarrhée, Xérostomie, Reflux gastro-œsophagien, Paresthésie buccale	2,44 %	0,78 %
Asthénie	0,81 %	0,00 %

Frissons	0,81 %	0,00 %
Autres (Irritation du dispositif médical, œdème périphérique)	1,63 %	0,78 %
Chute	0,00 %	0,78 %
Augmentation de la bilirubine sanguine, de l'acide urique dans le sang, de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, de la pression veineuse jugulaire	1,63 %	2,34 %
Diminution de l'appétit, hypokaliémie	0,81 %	0,78 %
Enthésopathie	0,00 %	0,78 %
Gonflement des articulations	0,81 %	0,00 %
Faiblesse musculaire	0,81 %	0,00 %
Maux de tête	5,69 %	1,56 %
Défaut de champ visuel	0,81 %	0,00 %
Autres (perturbation de l'attention, Vertiges, Dysgueusie, Hypoesthésie, Pré syncope, Somnolence)	8,13 %	7,03 %
Insomnie	1,63 %	0,00 %
Hématurie	0,00 %	0,78 %
Dysfonctionnement érectile	0,00 %	0,00 %
Dyspnée, toux et sécheresse buccale	4,07 %	0,78 %
Alopécie et hyperhidrose	0,00 %	1,56 %
Dermatite atopique et réaction de photosensibilité	0,81 %	0,78 %
Hypotension	1,63 %	0,00 %
<b>Grades 3 – 4</b>		
Fibrillation atriale	0,81 %	0,00 %
Dysfonctionnement érectile	0,00 %	0,78 %

## Arrêts de traitement pour absence de réponse dans le bras mavacamten uniquement

### Arrêts de traitement à la fin de la période EXPLORER-HCM

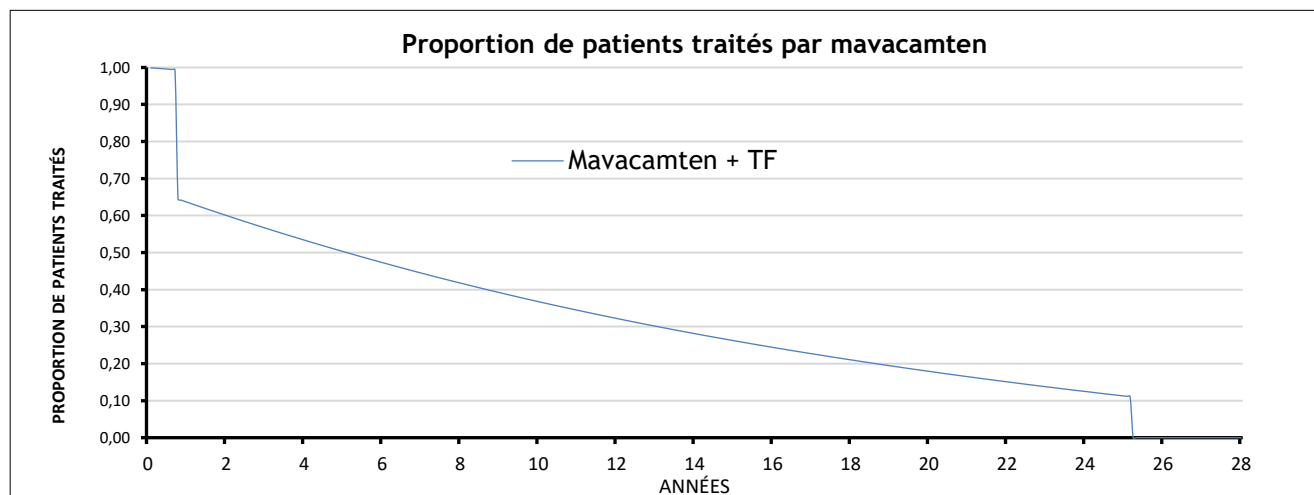
Tableau 26 : Proportions de patients s'améliorant et arrêtant mavacamten pour absence de réponse (semaine 30) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Réponse à mavacamten + TF à 30 semaines	NYHA I	NYHA II	NYHA III/IV	Total
Répartition dans les états de santé des patients du bras mavacamten	50,1%	42,8%	6,5%	100%
<b>Pas d'arrêt de traitement</b>	Part des patients avec amélioration (≥1 classe NYHA par rapport à l'initiation de mavacamten) 50,1% (maintien de mavacamten dans tous les cas)	15,6% (maintien pour 36,5% de la classe NYHA II)	0% (aucun maintien de mavacamten)	66,3%

<b>Arrêt de traitement</b>	Part des patients sans amélioration	0%	27,2%	6,5%	33,7%
	(même classe NYHA par rapport à l'initiation de mavacamten)	(aucun arrêt de mavacamten)	(arrêt pour 63,5% de la classe NYHA II)	(arrêt de mavacamten dans tous les cas)	

## Arrêts de traitement dans la période de suivi à long-terme

Figure 2 : Proportion de patients traités par mavacamten au cours de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



## Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 27 : Taux de recours annuel aux lignes ultérieures de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Procédures	Classe III/IV
Taux annuel de recours aux procédures invasives (%)	4,3 %

### 4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

#### 4.1.4.1. Sources de données

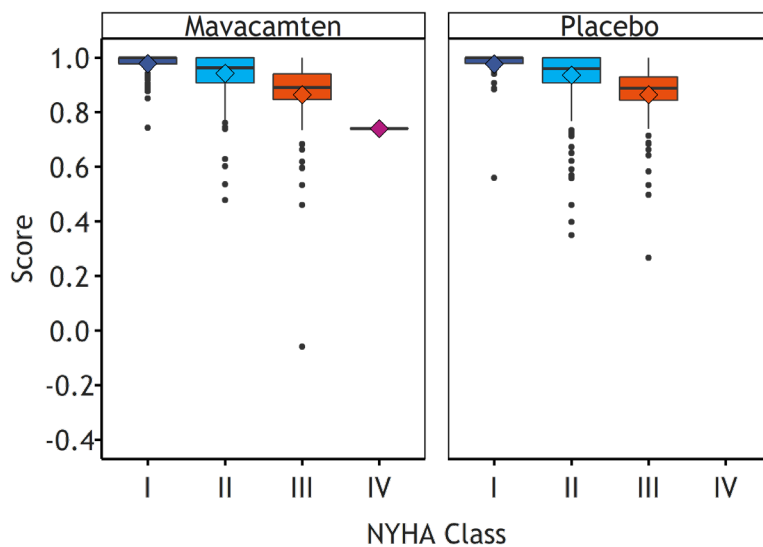
Tableau 28 : Taux de réponse au questionnaire EQ-5D, pour chaque visite et chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Visite	Mavacamten + TF			Placebo + TF		
	N	Observé	%	N	Observé	%
A l'inclusion	123	101	82,1 %	128	98	76,6 %
Semaine 6	123	106	86,2 %	128	104	81,3 %
Semaine 12	122	109	89,3 %	127	110	90,2 %
Semaine 18	121	110	90,9 %	127	119	93,7 %
Semaine 30	121	111	91,7 %	126	113	89,7 %
Semaine 38 « période d'élimination »	120	78	65,0 %	125	81	64,8 %

Tableau 29 : Statistiques descriptives des valeurs d'utilités, par bras de traitement et par visite - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Visite	Mavacamten + TF			Placebo + TF		
	N	Moyenne	SD	N	Moyenne	SD
A l'inclusion	101	0,917	0,109	98	0,924	0,086
Semaine 6	106	0,942	0,112	104	0,934	0,067
Semaine 12	109	0,956	0,053	110	0,921	0,114
Semaine 18	110	0,950	0,076	119	0,931	0,104
Semaine 30	111	0,956	0,058	113	0,920	0,104

Figure 3 : Score d'utilité par bras de traitement et classe NYHA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



#### 4.1.4.2. Méthode d'estimation

Tableau 30 : Valeurs d'utilité pondérées (EQ-5D-5L) par classe NYHA issue de EXPLORER-HCM – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Etats de santé (Analyse de référence)	Score d'utilité (EQ-5D-5L)
NYHA I	0,979 (0,002)
NYHA II	0,940 (0,003)
NYHA III/IV	0,869 (0,009)

#### 4.1.4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 31 : Hypothèses et analyses en scénario spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Libellé	Hypothèse	Justification / référence	Analyses en scénario
Questionnaire utilisé pour valoriser le modèle	EQ-5D-5L	Guide méthodologique de la HAS	Non

Libellé	Hypothèse	Justification / référence	Analyses en scénario
Source des données de qualité de vie	EXPLORER-HCM	Essai clinique pivot	Scénario K1 (extrême) : Données issues de l'analyse économique de VYNDAQEL® indiqué dans l'amylose cardiaque à trans-thyrétine
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendant du traitement reçu	Pas d'amélioration de l'ajustement du modèle aux données observées	Non
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge et du sexe	Horizon temporel vie entière mais variable non statistiquement significative	Scénario K2 : Pas de décretement d'utilité lié à l'âge et au sexe
	Application de la valeur d'utilité de la classe NYHA III à la classe NYHA IV	Absence de données disponibles pour quantifier une valeur d'utilité spécifique à l'état NYHA IV. Hypothèse conservatrice	Scénario K3 (extrême) : Application d'un score d'utilité extrême (0,3) à la classe NYHA IV conduisant à un score d'utilité pondéré pour la classe NYHA III/IV de 0,845  Scénario D3 (extrême) : Augmentation de la proportion de patients dans l'état NYHA IV et application d'un score d'utilité extrême (0,3) à la classe NYHA IV conduisant à un score d'utilité pondéré pour la classe NYHA III/IV de 0,755
Désutilité associée aux événements indésirables	Fibrillation atriale : 0,126 Dysfonction érectile : 0,07	Littérature	Non

## 4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.5.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2023</sub>.

Tableau 32. Synthèse des coûts du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Ressource	Volume/fréquence	Coût par cycle	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
Mavacamten + traitement de fond	1 comprimé par jour + 1 par jour	██████ € / cycle de 4 semaines ██████ € / cycle de 4 semaines	Volume : Essai EXPLORER-HCM, estimation à partir des RCP Valorisation : données BMS, coût moyen pondéré des traitements (Médic'AM 2021, BdM-IT Ameli)
TF seul	1 par jour	8,73 € / cycle de 4 semaines	Volume : RCP

Valorisation : coût moyen pondéré des traitements (Médic'AM 2021, BdM-IT Ameli)

<b>Consommation de ressources</b>			
Classe I	Par an Incluant les coûts de consultations, actes techniques, biologiques, hospitalisations et transport	706 €	Valorisation : étude SNDS
Classe II	Par an Incluant les coûts de consultations, actes techniques, biologiques, hospitalisations et transport	1 878 €	Valorisation : étude SNDS
Classe III/IV	Par an Incluant les coûts de consultations, actes techniques, biologiques et hospitalisations	6 924 €	Valorisation : étude SNDS

<b>Coûts de suivi spécifique à un traitement par mavacamten</b>			
Consultation	8,56 la première année pour les patients traités par mavacamten	62,3	Volume : RCP Valorisation : AMELI
Echocardiographie	5,56 la première année pour les patients traités par mavacamten	111,12	Volume : RCP Valorisation : CCAM
Test pharmacogénétique	1 par patient traité par mavacamten	135 €	Volume : RCP Valorisation : RIHN

<b>Coût des procédures invasives</b>			
Procédures invasives	1 fois si évènement	10 621 €	Valorisation : SNDS
Transport	1 fois si évènement	116,64 € par hospitalisation (aller-retour)	Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2019. Chapitre VI « Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire », p. 257. (28)

<b>Coûts liés aux événements indésirables</b>			
Mavacamten + traitement de fond	Prise en compte à chaque cycle	Grades 1-2 : 2,25 € par cycle Grades 3-4 : 2,39 € par cycle	Fréquence : Essai EXPLORER-HCM Valorisation : ENCC 2019 ou tarifs GHS 2023
TF seul	Prise en compte à chaque cycle	Grades 1-2 : 1,44 € par cycle Grades 3-4 : 2,35 € par cycle	Fréquence : Essai EXPLORER-HCM Valorisation : ENCC 2019 ou tarifs GHS 2023

#### **Coûts de fin de vie**



Fin de vie

Au cycle précédent le décès

3 509,78 €

 ATIH 2021  
 Tarifs GHS 2023

#### 4.1.5.2. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

**Tableau 33. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition du traitement	Estimation intermédiaire de la posologie journalière recommandée des bêtabloquants et des inhibiteurs de canaux calciques	RCP, Recommandations de l'ESC 2014	Scénarios de baisse de prix de mavacamten : ██████████ ██████████
Consommation de ressources	Dépendant de la classe NYHA, données pondérées entre les classes NYHA III et NYHA IV selon l'observatoire REMY pour l'état de santé regroupant III et IV	Observatoire REMY	Scénario L : Consommation de ressources de l'état de santé NYHA III/IV selon une répartition 90 % / 10 %  Scénario M1 et M2 : Variation de +/- 50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés
	Consommation de ressource par classe NYHA dans la perspective du système de santé uniquement	Guide méthodologique HAS	Scénario N : Perspective sociétale restreinte à l'intégration d'une perte de productivité liée aux arrêts de travail
Coût des procédures invasives	Identification des coûts de GHM grâce aux actes CCAM	Etude SNDS	Non
Coûts des EI	Les EI liés aux traitements, de grade 3-4 conduisent à une hospitalisation  Les EI liés aux traitements de grade 1-2 conduisent à une absence de prise en charge, une consultation chez le médecin généraliste seule ou avec l'adjonction de traitements	ATIH, BdM_IT, Améli	Non
Coûts de transport	Aller-retour appliqué pour une procédure invasive et pour un EI  Aller simple appliqué pour les coûts de décès	Rapport la cour des comptes de la sécurité sociale datant de 2019 sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires (28)	Non
Coût de fin de vie	Estimation à partir de données de la littérature sur la MCO, HAD, SSR	Santé Publique France (29)	Non

## 4.1.6. Validation

### 4.1.6.1. Validité interne

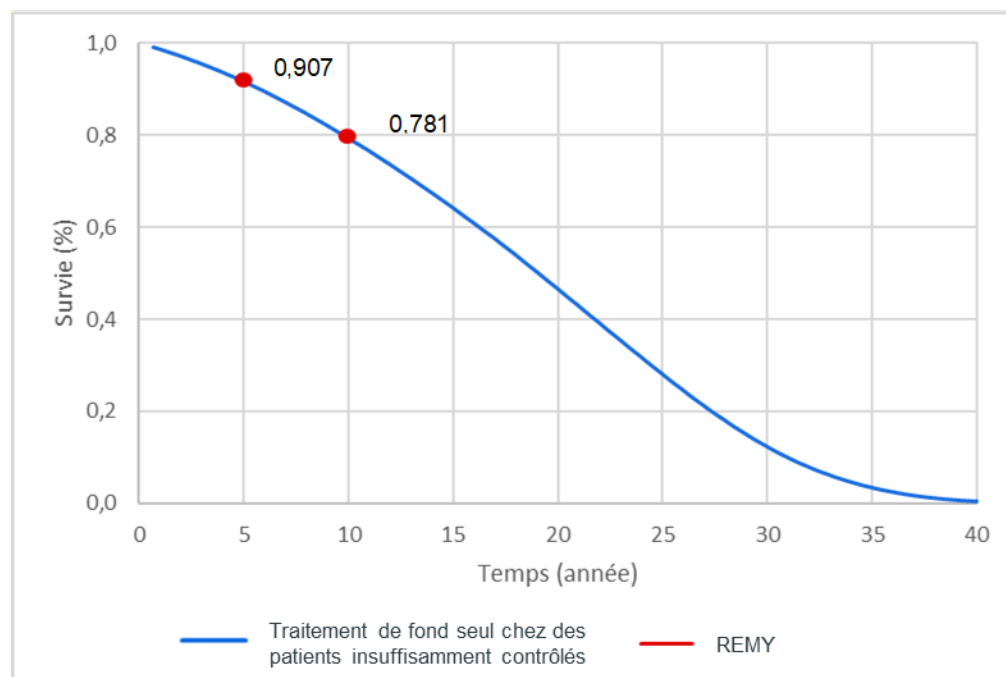
Tableau 34 : Comparaison des données de EXPLORER-HCM aux données du modèle dans le bras Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Mavacamten + TF	Inclusion		Semaine 30	
	EXPLORER-HCM	Modèle	EXPLORER-HCM	Modèle
NYHA I	0	0	0,50	0,50
NYHA II	0,72	0,73	0,43	0,43
NYHA III/IV	0,28	0,27	0,07	0,07

Tableau 35 : Comparaison des données de EXPLORER-HCM aux données du modèle dans le bras traitement de fond seul - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Placebo + TF	Inclusion		Semaine 30	
	EXPLORER-HCM	Modèle	EXPLORER-HCM	Modèle
NYHA I	0	0	0,21	0,21
NYHA II	0,74	0,73	0,59	0,58
NYHA III/IV	0,26	0,27	0,20	0,20

Figure 4 : Comparaison de la survie globale du bras traitement de fond seul simulée par le modèle avec la survie globale à 5 et 10 ans dans REMY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



**Tableau 36 : Comparaison de la mortalité du bras traitement de fond seul simulée par le modèle et celle observée dans REMY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

	Mortalité issue de l'observatoire REMY (France)	Mortalité dans le modèle pour le bras traitement de fond seul
Mortalité à 5 ans	9,3 %	8,3 %
Mortalité à 10 ans	21,9 %	20,7 %

#### 4.1.6.2. Validité externe

**Tableau 37 : Comparaison des données observées dans l'étude EXPLORER-LTE aux données du modèle pour le bras Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

Mavacamten + TF	Inclusion		Semaine 12		Semaine 48 (LTE) – Semaine 46 (modèle)		Semaine 108 (LTE) – Semaine 106 (modèle)		Semaine 120 (LTE) – Semaine 118 (modèle)	
	EXPLO RER-LTE	Modèle EXPLO RER-HCM	EXPLO RER-LTE	Modèle EXPLO RER-HCM	EXPLO RER-LTE	Modèle Extrapolation EXPLO RER-HCM	EXPLO RER-LTE	Modèle Extrapolation EXPLO RER-HCM	EXPLO RER-LTE	Modèle Extrapolation EXPLO RER-HCM
<b>NYHA I</b>	0,06	0	0,45	0,38	0,55	0,50	0,64	0,48	0,66	0,48
<b>NYHA II</b>	0,65	0,73	0,47	0,55	0,40	0,43	0,32	0,41	0,33	0,41
<b>NYHA III/IV</b>	0,29	0,27	0,08	0,06	0,05	0,07	0,04	0,08	0,01	0,09

#### 4.1.6.3. Validité croisée

**Tableau 38. Validation croisée entre les publications médico-économiques - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

Choix structuraux et de modélisation	Wasfy et al. 2021 (30) (ICER) USA	Desai et al. 2021 (31) USA	Analyse de référence de mavacamten
Type d'analyse	Analyse coût-utilité	Bénéfice net de santé	Analyse coût-utilité
Type de modèle	Modèle semi-Markovien	Modèle de Markov	Modèle de Markov
Perspective Horizon temporel	Système de santé, Vie entière	NA, Vie entière	Système de santé, Vie entière, censuré à 25 ans
Population simulée	Patients adultes atteints de CMHo symptomatique traités par mavacamten + TF de EXPLORER-HCM	Patients adultes atteints de CMHo symptomatique de EXPLORER-HCM	Patients adultes atteints de CMHo symptomatique de l'essai EXPLORER-HCM
Comparateurs	TF Myectomie + TF Ablation septale + TF Disopyramide + TF	Placebo + TF	TF seul
Intégration des probabilités de	Matrices de transition selon les observations à chaque point	Matrices de transition selon les observations à chaque point	Matrices de transition selon les observations à chaque

transition dans le bras mavacamten	d'évaluation de EXPLORER-HCM entre l'inclusion et la semaine 30	d'évaluation de EXPLORER-HCM entre l'inclusion et la semaine 30	point d'évaluation de EXPLORER-HCM entre l'inclusion et la semaine 30
Extrapolation à long terme	Maintien des patients dans leur dernier état de santé	Pour le bras mavacamten, extrapolation à partir des données observées entre la semaine 12 et 48 de EXPLORER LTE  Pour le bras placebo, extrapolation à partir des données observées entre la semaine 26 et 30 de EXPLORER HCM	Maintien des patients dans leur dernier état de santé et application de l'histoire naturelle de la maladie
Ligne de traitement ultérieure	Non	Non	Prise en compte des procédures invasives
Résultats versus traitement de fond	QALY (incrément) : 0,97 RCDR : 1 200 000 \$ / QALY	QALY (incrément) : 4,17	QALY (incrément) : 1,17 RCDR : 106 780 € / QALY

Tableau 39 : Comparaison des gains en santé de l'analyse d'efficacité de mavacamten et de Desai et al. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Etude d'efficacité de mavacamten	AV incrémentales	QALY incrémentaux
Analyse du présent dossier	0,98	1,17
Analyse Desai et al.	3,67	4,17

## 4.1.7. Analyse de l'incertitude

### 4.1.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Tableau 40 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Analyse principale	Analyse en scénario	Source / justification de l'option alternative testée
<b>Choix structurants</b>		
<b>Horizon temporel déterminé à 25 ans</b>	Scénario A1, A2 et A3 : Horizon temporel de 30 ans, 20 ans et 15 ans	Tester l'incertitude autour de l'horizon temporel
<b>Actualisation 2,5 %</b>	Scénario B1 et B2 : 0 % et 4,5 %	Guide méthodologique HAS
<b>Population simulée</b>		
<b>Âge moyen (58,5 ans) ; Sévérité selon la classe NYHA (NYHA II : 72,9 % et NYHA III : 27,1 %)</b>	Scénario C : Population de REMY 58 ans ; NYHA II : 64,9 % et NYHA III : 35,1 %	Tester les caractéristiques d'une population française
<b>Structure du modèle</b>		
<b>Répartition des patients dans la classe NYHA III/IV à partir de</b>	Scénario D1 (extrême) : Répartition NYHA III/IV de 100 % / 0 %	Tester l'incertitude autour de la classe NYHA IV

<b>l'observatoire REMY (95,8 % et 4,2 % respectivement)</b>	Scénario D2 : Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 %  Scénario D3 (extrême) : Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 % et utilité extrême NYHA IV	
<b>Modélisation</b>		
<b>Estimation des probabilités de transition dans le bras mavacamten : données ITT de l'étude EXPLORER-HCM</b>	Scénario E : Utilisation des données dans la population recevant un traitement de fond dans l'étude EXPLORER-HCM	Tester l'impact de la prise d'un traitement de fond concomitant
<b>HR de mortalité issu de la publication de Wang et al. Application de la mortalité générale pour la classe NYHA I</b>	Scénario F : Application d'un surrisque de mortalité de 20 % à la classe NYHA I	Tester l'impact d'une hypothèse sur une mortalité de la classe NYHA I équivalente à celle de la population générale française
<b>Inclusion des EI. Prise en compte de la récurrence</b>	Scénario H : Exclusion des EI	Tester l'impact de l'exclusion des EI sur l'analyse
<b>Simulation de l'efficacité</b>		
<b>Extrapolation de l'effet traitement – application d'une perte d'efficacité modélisée via la progression naturelle de la pathologie</b>	Scénario G1 : Progression de la maladie augmentée de +50 % dans le bras mavacamten  Scénario G2 (extrême) : Progression de la maladie augmentée de +100 % dans le bras mavacamten  Scénario G3 : Source alternative de données pour la progression de la maladie (Maron et al.)	Tester une perte d'efficacité plus grande dans le bras mavacamten + traitement de fond que dans le bras traitement de fond seul  Tester une source alternative de données
<b>Arrêt de traitement pendant la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM liés aux EI et pour absence de réponse au traitement</b>	Scénario I1 : Arrêt de traitement pour 75 % des patients stables et 100 % des patients détériorés  Scénario I2 (extrême) : Arrêt de traitement pour 50 % des patients stables et 100 % des patients détériorés	Tester l'impact d'une règle d'arrêt de traitement différente
<b>Arrêts de traitement dans la période à long terme chez les patients présentant une détérioration de leur niveau de classe NYHA</b>	Scénario J (extrême) : Absence d'arrêt de traitement considérée dans la période à long-terme	Tester l'incertitude autour de l'hypothèse d'arrêt de traitement
<b>Utilités</b>		
<b>Données issues des questionnaires EQ-5D-5L de EXPLORER-HCM</b>	Scénario K1 (extrême) : Source d'utilité différente. Scores d'utilité issus de l'avis économique de VYNDAREL® dans l'amylose cardiaque à transthyrétine	Tester l'incertitude autour des scores d'utilité
<b>Application d'un décrétement d'utilité lié à l'âge et au sexe</b>	Scénario K2 : Exclusion d'un décrétement d'utilité lié à l'âge ou le sexe	Tester l'incertitude autour du postulat d'un décrétement d'utilité lié à l'âge et le sexe
<b>Score d'utilité unique pour l'état NYHA III/IV (0,869)</b>	Scénario K3 (extrême) : Application d'un score d'utilité extrême faible (0,3) pour la classe NYHA IV, conduisant à un score d'utilité pondéré pour la classe NYHA III/IV de 0,845	Tester l'impact d'un score d'utilité faible pour la classe NYHA IV
<b>Variables de coût</b>		

<b>Coût du suivi dans l'état de santé III/IV selon répartition observée dans REMY</b>	Scénario L : Répartition classe III/IV de 90 %/10 %	Tester l'impact d'une plus grande proportion de patients en classe NYHA IV
<b>Coût de suivi des patients non-hospitalisés similaire aux patients hospitalisés</b>	Scénario M1 et M2 : Variation de +/-50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés	Tester l'incertitude autour de l'hypothèse des coûts de suivi similaire, réalisée compte-tenu de l'utilisation des données du SNDS
<b>Consommation de ressource par classe NYHA selon la perspective « système de santé » uniquement</b>	Scénario N : Intégration d'une perte de productivité liée à l'absentéisme	Tester l'impact de l'intégration de la perte de productivité associée à la pathologie
<b>Prix de mavacamten</b>	Scénarios de baisse de prix : ██████████	Estimer la relation efficacité et prix : $RDCR = a \cdot \text{prix} + \text{cste}$

#### 4.1.7.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Tableau 41 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
<b>Population simulée</b>						
Age moyen	58,5	IC95%*	58,00	60,00	Normale ( $\mu, \sigma$ )	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
% hommes	59,4 %	IC95%**	48 %	71 %	Bêta	Maintien de l'intervalle [0 ; 1]
% NYHA I	0 %	IC95%**	0,0%	0,0%	Dirichlet	Permet de tenir compte de la corrélation entre les classes NYHA dans la répartition des patients (somme = 1)
% NYHA II	72,9 %	IC95%**	72,9 %	72,9 %	Dirichlet	
% NYHA III/IV	27,1 %	IC95%**	27,1 %	27,1 %	Dirichlet	
% NYHA III (dans la classe III/IV fusionnée)	95,8 %	NA			Bêta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
% NYHA IV (dans la classe III/IV fusionnée)	4,2 %	NA			Bêta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Probabilités de transition</b>						
Probabilités de transition pour le bras mavacamten	Données de EXPLORER-HCM et EXPLORER-LTE	NA			Dirichlet	Permet de tenir compte de la corrélation entre les probabilités de transition (somme = 1)
Probabilités de transition pour le bras traitement de fond seul	Données de EXPLORER-HCM, lors de la période d'élimination				Dirichlet	

	et de la période inter-étude					
<b>Progression naturelle de la maladie</b>						
<b>Progression naturelle de la maladie</b>	Taux de progression par classe de REMY	NA	NA	NA	Dirichlet	Permet de tenir compte de la corrélation entre les taux de progression par classe NYHA (somme = 1)
<b>Arrêts de traitement</b>						
<b>Taux d'arrêts de traitement dû aux EI</b>	1,6 %	IC95%**	1,3 %	1,9 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Proportion de patients arrêtant leur traitement par classe NYHA selon le motif d'arrêt retenu</b>	Données de EXPLORER-HCM	IC95%**			Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Taux d'arrêts de traitement – période post essai clinique</b>	2,8 %	IC95%**	2,3 %	3,3 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Mortalité</b>						
<b>Taux de mortalité classe NYHA II</b>	HR = 1,80	IC95%**	1,47	2,18	Log-normale (x0, $\mu$ , $\sigma$ )	Distribution asymétrique, positive
<b>Taux de mortalité classe NYHA III/IV</b>	HR = 4,94	IC95%**	4,04	5,97	Log-normale (x0, $\mu$ , $\sigma$ )	Distribution asymétrique, positive
<b>Scores d'utilité</b>						
<b>Utilité classe NYHA I</b>	0,979	IC95 %*	0,975	0,983	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'essai pivot
<b>Utilité classe NYHA II</b>	0,940	IC95 %*	0,934	0,946	Béta (a, b)	
<b>Utilité classe NYHA III/IV</b>	0,869	IC95 %*	0,851	0,886	Béta (a, b)	
<b>Désutilité EI (fibrillation atriale)</b>	-0,13	IC95%**	-0,13	-0,13	Normale ( $\mu$ , $\sigma$ )	Moyenne et écart-type
<b>Désutilité EI (dysfonctionnement érectile)</b>	-0,07	IC95%**	-0,07	-0,07	Normale ( $\mu$ , $\sigma$ )	Moyenne et écart-type
<b>Tolérance</b>						
<b>Durée des EI</b>	Données de EXPLORER-HCM	IC95%**			Gamma (k, q)	Supérieure à 0
<b>Fréquence des EI de grade 1 et 2 – Mavacamten + traitement de fond</b>						
<b>Fibrillation atriale</b>	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Autres (Bloc auriculoventriculaire, palpitations, extrasystoles)</b>	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)	

ventriculaires et tachycardie ventriculaire)					
Acouphène	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Diarrhée, Xérostomie, Reflux gastro-œsophagien, Paresthésie buccale	0,33 %	IC95%**	0,26 %	0,39 %	Béta (a, b)
Asthénie	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Frissons	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Autres (Irritation du dispositif médical, Œdème périphérique)	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)
Chute	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Augmentation de la bilirubine sanguine, de l'acide urique dans le sang, de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, de la pression veineuse jugulaire	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)
Diminution de l'appétit, hypokaliémie	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Enthésopathie	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Gonflement des articulations	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Faiblesse musculaire	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Maux de tête	0,78 %	IC95%**	0,70 %	0,85 %	Béta (a, b)
Défaut de champ visuel	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Autres (Perturbation de l'attention, Vertiges, Dysgueusie, Hypoesthésie, Présyncope, Somnolence)	1,12 %	IC95%**	1,01 %	1,25 %	Béta (a, b)
Insomnie	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)
Hématurie	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Dysfonctionnement érectile	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Dyspnée, toux et sécheresse buccale	0,55 %	IC95%**	0,50 %	0,61 %	Béta (a, b)
Alopécie et hyperhidrose	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)
Dermatite atopique et réaction de photosensibilité	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)
Hypotension	0,22 %	IC95%**	0,18 %	0,26 %	Béta (a, b)

Fréquence des EI de grade 1 et 2 – TF seul



<b>Fibrillation atriale</b>	0,21 %	IC95%**	0,17 %	0,25 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Autres (Bloc auriculoventriculaire, palpitations, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire)</b>	0,52 %	IC95%**	0,42 %	0,63 %	Béta (a, b)	
<b>Acouphène</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Diarrhée, Xérostomie, Reflux gastro-œsophagien, Paresthésie buccale</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Asthénie</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Frissons</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Autres (Irritation du dispositif médical, Œdème périphérique)</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Chute</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Augmentation de la bilirubine sanguine, de l'acide urique dans le sang, de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, de la pression veineuse jugulaire</b>	0,31 %	IC95%**	0,25 %	0,38 %	Béta (a, b)	
<b>Diminution de l'appétit, hypokaliémie</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Enthésopathie</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Gonflement des articulations</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Faiblesse musculaire</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Maux de tête</b>	0,21 %	IC95%**	0,17 %	0,25 %	Béta (a, b)	
<b>Défaut de champ visuel</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Autres (Perturbation de l'attention, Vertiges, Dysgueusie, Hypoesthésie, Présyncope, Somnolence)</b>	0,97 %	IC95%**	0,87 %	1,07 %	Béta (a, b)	
<b>Insomnie</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Hématurie</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Dysfonctionnement érectile</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Dyspnée, toux et sécheresse buccale</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Alopécie et hyperhidrose</b>	0,21 %	IC95%**	0,17 %	0,25 %	Béta (a, b)	

<b>Dermatite atopique et réaction de photosensibilité</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Hypotension</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Fréquence des EI de grade 3 et 4 – Mavacamten + traitement de fond</b>						
<b>Fibrillation atriale</b>	0,11 %	IC95%**	0,09 %	0,13 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Dysfonctionnement érectile</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	
<b>Fréquence des EI de grade 3 et 4 – TF seul</b>						
<b>Fibrillation atriale</b>	0,00 %	IC95%**	0,00 %	0,00 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Dysfonctionnement érectile</b>	0,10 %	IC95%**	0,08 %	0,13 %	Béta (a, b)	
<b>Lignes ultérieures</b>						
<b>Taux de recours aux lignes ultérieures – classe NYHA III</b>	4,3 %	IC95%**	3,5 %	5,2 %	Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Paramètres de coûts</b>						
<b>Coût d'acquisition des bêtabloquants</b>	0,30	± 20 %	0,24	0,36	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 20 % de la moyenne
<b>Coût d'acquisition des inhibiteurs des canaux calciques</b>	0,31	± 20 %	0,25	0,38	Gamma (k, q)	
<b>Répartition bêtabloquant / inhibiteurs des canaux calciques</b>	EXPLORER-HCM	NA			Béta (a, b)	Maintien des valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
<b>Fréquence du suivi spécifique à mavacamten – consultation cardiologue</b>	8,56	IC95%**			Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10 % de la moyenne
<b>Fréquence du suivi spécifique à mavacamten – échocardiographie</b>	6,56	IC95%**			Gamma (k, q)	
<b>Fréquence du suivi spécifique à mavacamten – test pharmacogénétique</b>	1	IC95%**			Gamma (k, q)	
<b>Consommation de ressources de la pathologie par classe NYHA</b>	Données du SNDS	IC95%**			Gamma (k, q)	
<b>Coût des procédures invasives (myectomie et alcoolisation septale)</b>	10 621,00	± 20 %	8 496,80	12 745,20	Gamma (k, q)	
<b>Coût de décès</b>	3509,78	IC95%**	2 855,70	4230,30	Gamma (k, q)	
<b>Coûts des EI de grade 1 et 2</b>						

<b>Fibrillation atriale</b>	446,45	IC95%**	363,25	538,10	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10 % de la moyenne
<b>Autres (Bloc auriculoventriculaire, palpitations, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire)</b>	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
<b>Acouphène</b>	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
<b>Diarrhée, Xérostomie, Reflux gastro-œsophagien, Paresthésie buccale</b>	41,00	IC95%**	33,36	49,42	Gamma (k, q)	
<b>Asthénie</b>	36,00	IC95%**	29,29	43,39	Gamma (k, q)	
<b>Frissons</b>	78,00	IC95%**	63,46	94,01	Gamma (k, q)	
<b>Autres (Irritation du dispositif médical, Œdème périphérique)</b>	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
<b>Chute</b>	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
<b>Augmentation de la bilirubine sanguine, de l'acide urique dans le sang, de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, de la pression veineuse jugulaire</b>	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
<b>Diminution de l'appétit, hypokaliémie</b>	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
<b>Enthésopathie</b>	32,00	IC95%**	26,04	38,57	Gamma (k, q)	
<b>Gonflement des articulations</b>	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
<b>Faiblesse musculaire</b>	36,00	IC95%**	29,29	43,39	Gamma (k, q)	
<b>Maux de tête</b>	32,00	IC95%**	26,04	38,57	Gamma (k, q)	
<b>Défaut de champ visuel</b>	35,26	IC95%**	28,69	42,49	Gamma (k, q)	
<b>Autres (Perturbation de l'attention, Vertiges, Dysgueusie, Hypoesthésie, Présyncope, Somnolence)</b>	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
<b>Insomnie</b>	31,68	IC95%**	25,78	38,19	Gamma (k, q)	

Hématurie	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
Dysfonctionnement érectile	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
Dyspnée, toux et sécheresse buccale	78,00	IC95%**	63,46	94,01	Gamma (k, q)	
Alopécie et hyperhidrose	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
Dermatite atopique et réaction de photosensibilité	28,86	IC95%**	23,49	34,79	Gamma (k, q)	
Hypotension	0,00	IC95%**	0,00	0,00	Gamma (k, q)	
<b>Coûts des EI de grade 3 et 4</b>						
Fibrillation atriale	2195,46	IC95%**	1786,31	2646,16	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 10 % de la moyenne
Dysfonctionnement érectile	2248,57	IC95%**	1829,53	2710,18	Gamma (k, q)	

\* IC95 % calculé à partir des données de l'essai pivot

\*\* IC95 % calculé en considérant l'écart type de 10 % de la moyenne

## 4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.2.1. Résultats de l'analyse de référence

#### 4.2.1.1. Résultats désagrégés (analyse principale)

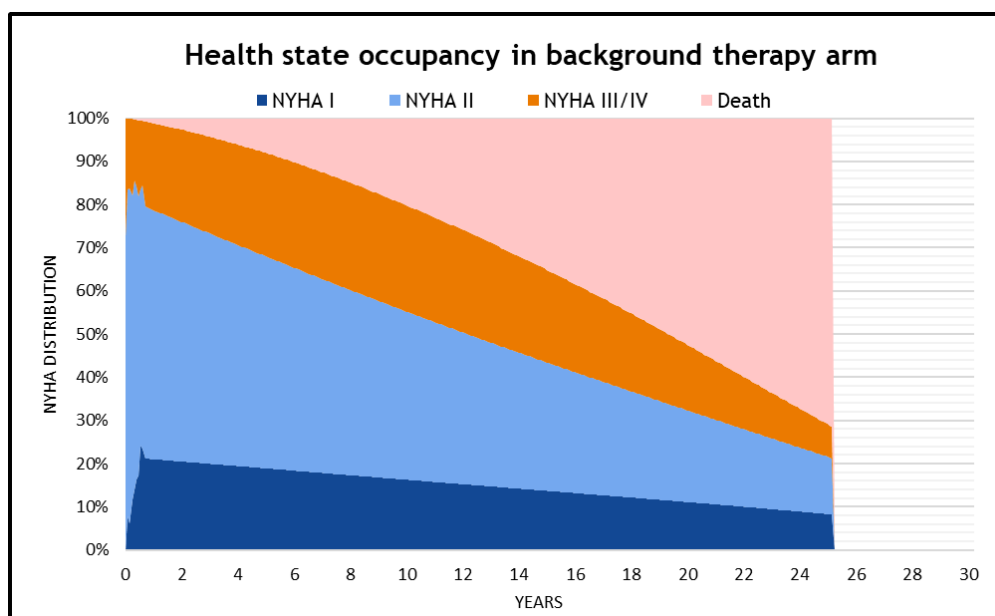
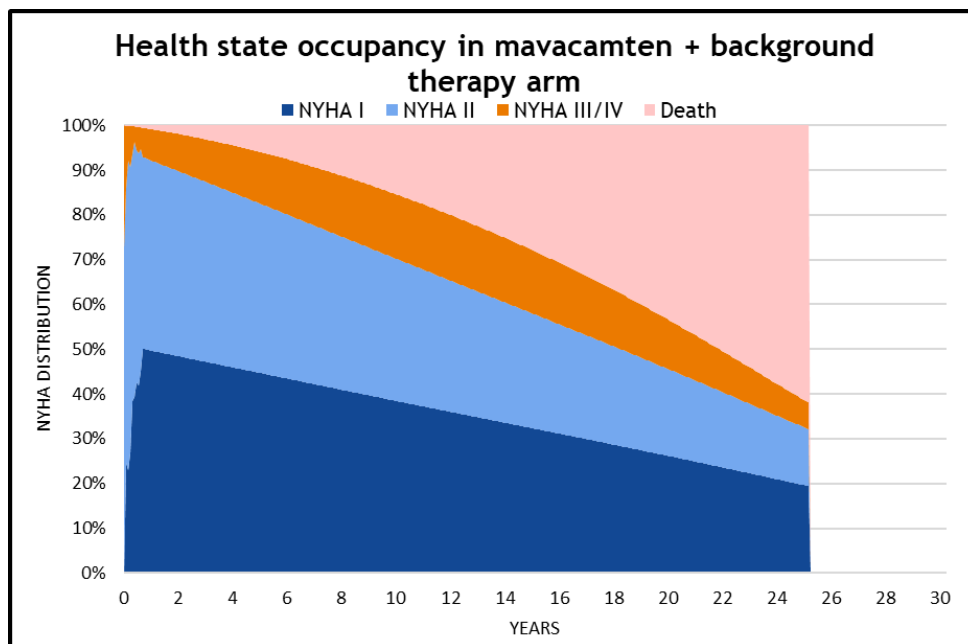
#### Critères principaux de santé

Tableau 42 : Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	Mavacamten + traitement de fond	TF seul	Différence
Années de vie gagnées	14,73	13,76	0,98
NYHA I	6,86	2,90	3,96
NYHA II	5,70	7,02	-1,33
NYHA III/IV	2,18	3,83	-1,65
QALY gagnés	13,90	12,73	1,17
NYHA I	6,69	2,83	3,86
NYHA II	5,34	6,59	-1,25
NYHA III/IV	1,89	3,32	-1,44

#### Répartition des patients dans les états de santé

Figure 5 : Répartition des patients par état de santé dans le bras mavacamten + traitement de fond - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



#### 4.2.1.2. Résultats sur les coûts

Tableau 43 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Poste de coût	Mavacamten + traitement de fond	TF seul	Différence
Coût d'acquisition	████████	██████	████████
Coût de suivi spécifique à mavacamten	██████	█	██████
Consommations de ressources	30 637 €	41 775 €	-11 138 €
Coût des événements indésirables	805 €	679 €	127 €
Coût des procédure invasives	768 €	1 317 €	-550 €
Coût des soins de fin de vie	2 174 €	2 290 €	-117 €

<b>TOTAL</b>	172 526 €	47 627 €	124 899 €
--------------	-----------	----------	-----------

### 4.2.1.3. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 44 : Résultats de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (AV)	RDCR (QALY)
TF seul	47 627 €	13,76	12,73	-	-	-	-	-
Mavacamten + traitement de fond	172 526 €	14,73	13,90	124 899 €	0,98	1,17	127 718 € / AV	106 780 € / QALY

### 4.2.1.4. Exploration de l'incertitude

Tableau 45 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Scénarios	#	Coût		AV		QALY	
		Mava-camten + TF	TF	Mava-camten + TF	TF	Mava-camten + TF	TF
Analyse de référence	-	172 526 €	47 627 €	14,73	13,76	13,90	12,73
Horizon temporel 30 ans	A1	178 110 €	49 030 €	15,46	14,27	14,56	13,19
Horizon temporel 20 ans	A2	161 254 €	44 042 €	13,37	12,67	12,66	11,76
Horizon temporel 15 ans	A3	142 182 €	37 597 €	11,27	10,85	10,73	10,12
Taux d'actualisation 0 %	B1	212 884 €	60 939 €	18,73	17,29	17,62	15,96
Taux d'actualisation 4,5 %	B2	149 112 €	40 045 €	12,45	11,71	11,76	10,85
Population de REMY	C	174 080 €	49 175 €	14,96	14,02	14,11	12,97
Répartition NYHA III/IV de 100 % / 0 %-scénario extrême	D1	171 708 €	46 190 €	14,73	13,76	13,90	12,73
Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 %	D2	175 600 €	53 030 €	14,73	13,76	13,90	12,73
Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 % et utilité extrême NYHA IV - scénario extrême	D3	175 600 €	53 030 €	14,73	13,76	13,65	12,29
Efficacité des patients traités par mavacamten dans l'étude EXPLORER-HCM recevant un traitement de fond	E	170 480 €	47 095 €	14,69	13,80	13,84	12,79
Surrisque de mortalité de 20 % appliqué à la classe NYHA I	F	167 813 €	44 660 €	14,17	13,11	13,39	12,16
Progression de la maladie de +50 % pour mavacamten	G1	164 317 €	47 627 €	14,60	13,76	13,74	12,73
Progression de la maladie de +100 % pour mavacamten- scénario extrême	G2	157 193 €	47 627 €	14,48	13,76	13,60	12,73
Progression de la maladie (Maron et al.)	G3	156 114 €	50 480 €	14,43	13,51	13,54	12,45

<b>Exclusion des EI</b>	H	171 720 €	46 948 €	14,73	13,76	13,92	12,74
<b>Arrêt de traitement pour 75 % des patients stables</b>	I1	186 124 €	47 627 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Arrêt de traitement pour 50 % des patients stables - scénario extrême</b>	I2	199 723 €	47 627 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Absence d'arrêt de traitement à long terme lié à une détérioration- scénario extrême</b>	J	192 074 €	47 627 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Source des utilités : analyse économique de VYNDAQEL®- scénario extrême</b>	K1	172 526 €	47 627 €	14,73	13,76	10,96	9,42
<b>Pas de décrétement d'utilité lié à l'âge ni d'ajustement sur le genre</b>	K2	157 043 €	56 295 €	15,32	13,96	14,47	12,86
<b>Application d'un score d'utilité extrême pour la classe NYHA IV – scénario extrême</b>	K3	172 526 €	47 627 €	14,73	13,76	13,85	12,64
<b>Consommation de ressources de l'état NYHA III/IV selon une répartition 90 % / 10 %</b>	L	173 654 €	49 610 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Variation + 50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés</b>	M1	175 853 €	50 473 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Variation - 50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés</b>	M2	169 197 €	44 776 €	14,73	13,76	13,90	12,73
<b>Perspective sociétale restreinte à la perte de productivité liée à l'absentéisme</b>	N	268 246 €	150 306 €	14,73	13,76	13,90	12,73

Tableau 46 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité : RCDR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	#	RCDR (€ / AVG)	% de variation du RCDR (€ / AVG)	RCDR (€ / QALY)	% de variation du RCDR (€ / QALY)
<b>Analyse de référence</b>	-	127 718	-	106 780	-
<b>Horizon temporel 30 ans</b>	A1	108 026	-15 %	93 851	-12 %
<b>Horizon temporel 20 ans</b>	A2	166 926	31 %	130 022	22 %
<b>Horizon temporel 15 ans</b>	A3	245 405	92 %	169 560	59 %
<b>Taux d'actualisation 0 %</b>	B1	105 895	-17 %	91 807	-14 %
<b>Taux d'actualisation 4,5 %</b>	B2	148 350	16 %	120 120	12 %
<b>Population de REMY</b>	C	132 467	4 %	109 066	2 %
<b>Répartition NYHA III/IV de 100 % / 0 %-scénario extrême</b>	D1	128 351	0,5 %	107 309	0,5 %
<b>Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 %</b>	D2	125 335	-2 %	104 788	-2 %

Répartition NYHA III/IV de 80 % / 20 % et utilité extrême NYHA IV - scénario extrême	D3	125 335	-4 %	90 280	-15 %
Efficacité des patients traités par mavacamten dans l'étude EXPLORER-HCM recevant un traitement de fond	E	139 088	9 %	116 632	9 %
Surrisque de mortalité de 20 % appliqué à la classe NYHA I	F	116 347	-9 %	99 906	-6 %
Progression de la maladie de +50 % pour mavacamten	G1	138 583	9 %	115 427	8 %
Progression de la maladie de +100 % pour mavacamten- scénario extrême	G2	151 493	19 %	125 648	18 %
Progression de la maladie (Maron et al.)	G3	114 478	-10 %	96 580	-10 %
Exclusion des EI	H	127 588	-0,1 %	106 055	-0,7 %
Arrêt de traitement pour 75 % des patients stables	I1	141 623	11 %	118 465	11 %
Arrêt de traitement pour 50 % des patients stables- scénario extrême	I2	155 529	22 %	130 163	22 %
Absence d'arrêt de traitement à long terme lié à une détérioration- scénario extrême	J	147 644	16 %	123 534	16 %
Source des utilités : analyse économique de VYNDAQEL®- scénario extrême	K1	127 718	0 %	81 099	-24 %
Pas de décrétement d'utilité lié à l'âge ni d'ajustement sur le genre	K2	127 718	0 %	105 486	-1 %
Application d'un score d'utilité extrême pour la classe NYHA IV – scénario extrême	K3	127 718	0 %	103 294	-3 %
Consommation de ressources de l'état NYHA III/IV selon une répartition 90 % / 10 %	L	126 843	-1 %	106 048	-1 %
Variation + 50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés	M1	128 209	0,4 %	107 190	0,4 %
Variation - 50 % des coûts de suivi des patients non-hospitalisés	M2	127 228	-0,4 %	106 370	-0,4 %
Perspective sociétale restreinte à la perte de productivité liée à l'absentéisme	N	120 602	-6 %	100 831	-6 %

#### 4.2.1.5. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

Tableau 47 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Analyse principale – RDCR 106 780 € / QALY	RDCR associé à la	% variation du RDCR
--	-------------------	---------------------



Paramètre	Valeur de référence	Variation haute ; variation basse	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Mortalité de l'état de santé NYHA III/IV	HR = 4,94	4,04 ; 5,97	117 847 € / QALY	97 938 € / QALY	10,36 %	-8,28 %
Taux d'arrêt de traitement liés aux EI à la semaine 30 (provenant d'EXPLORER-HCM)	0,016	0,01 ; 0,02	111 751 € / QALY	101 677 € / QALY	4,66 %	-4,78 %
Mortalité de l'état de santé NYHA II	HR =1,80	1,47 ; 2,18	111 552 € / QALY	102 021 € / QALY	4,47 %	-4,46 %
Taux annuel d'arrêt de traitement liés aux EI, appliqué après 30 semaines	0,03 %	0,02 ; 0,03	111 438 € / QALY	101 987 € / QALY	4,36 %	-4,49 %
Proportion de patients dans chaque classe NYHA présentant une amélioration NYHA	37 %	30 % ; 44 %	102 503 € / QALY	11 239 € / QALY	-4,01 %	4,18 %
Proportion d'hommes	59 %	48 % ; 71 %	110 468 € / QALY	103 641 € / QALY	3,45 %	-2,94 %
Age à l'entrée du modèle	59 ans	58 ans ; 60 ans	109 953 € / QALY	103 747 € / QALY	2,97 %	- 2,84 %
Score d'utilité de l'état de santé NYHA III/IV	0,87	0,85 ; 0,89	104 114 € / QALY	109 427 € / QALY	-2,50 %	2,48 %
Consommation de ressources associé à la classe NYHA III/IV	6 550 €	5 329,34 € ; 7 894,65 €	108 431 € / QALY	104 960 € / QALY	1,55 %	-1,70 %

Figure 6 : Diagramme en Tornado présentant les 20 variations les plus importantes de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

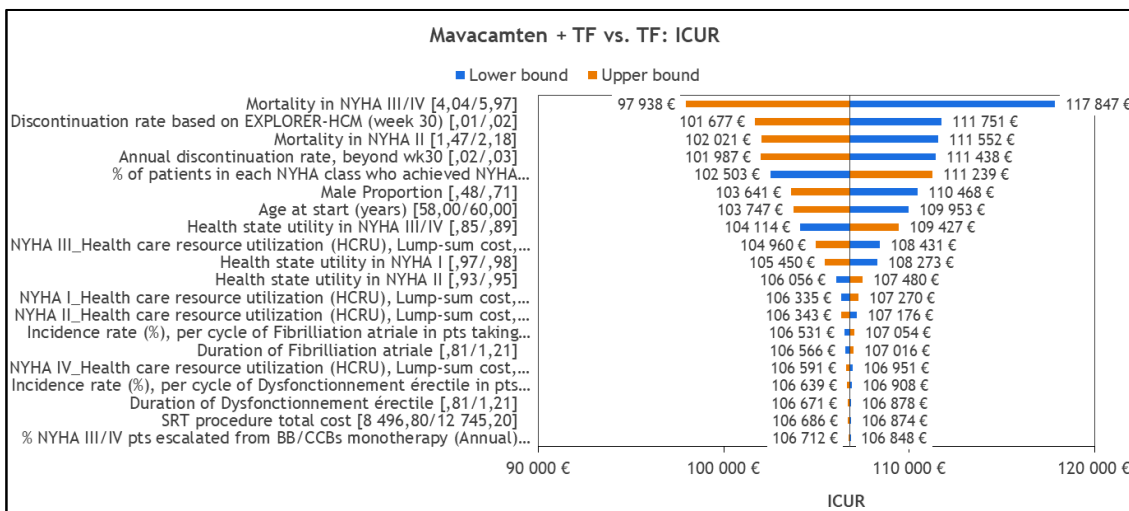
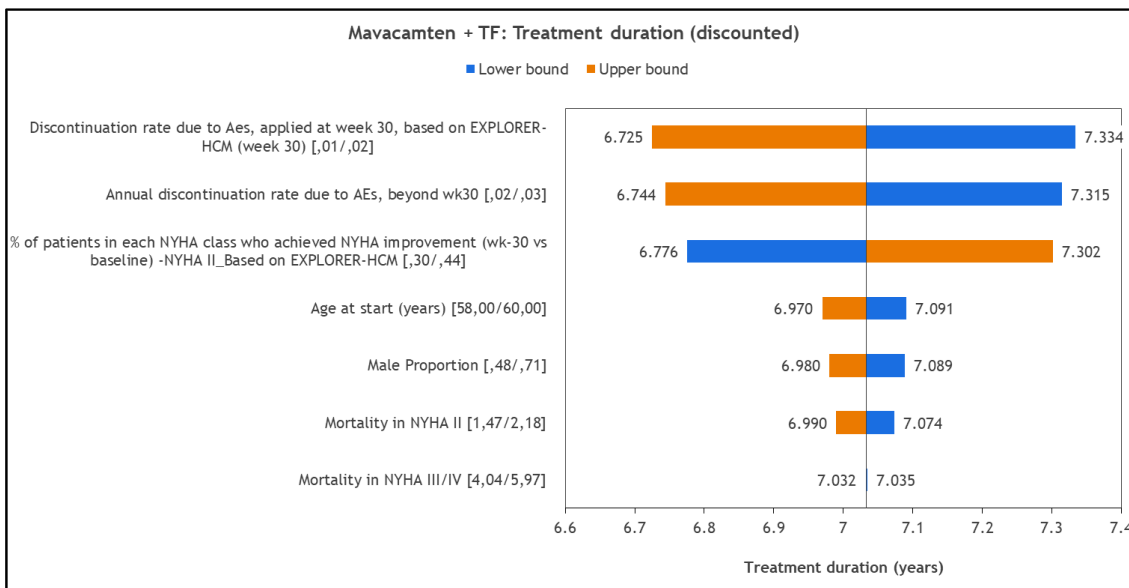


Figure 7 : Diagramme en Tornado présentant les variations sur la durée de traitement liés aux paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



#### 4.2.1.6. Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 8 : Nuages de points des résultats de la PSA, analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

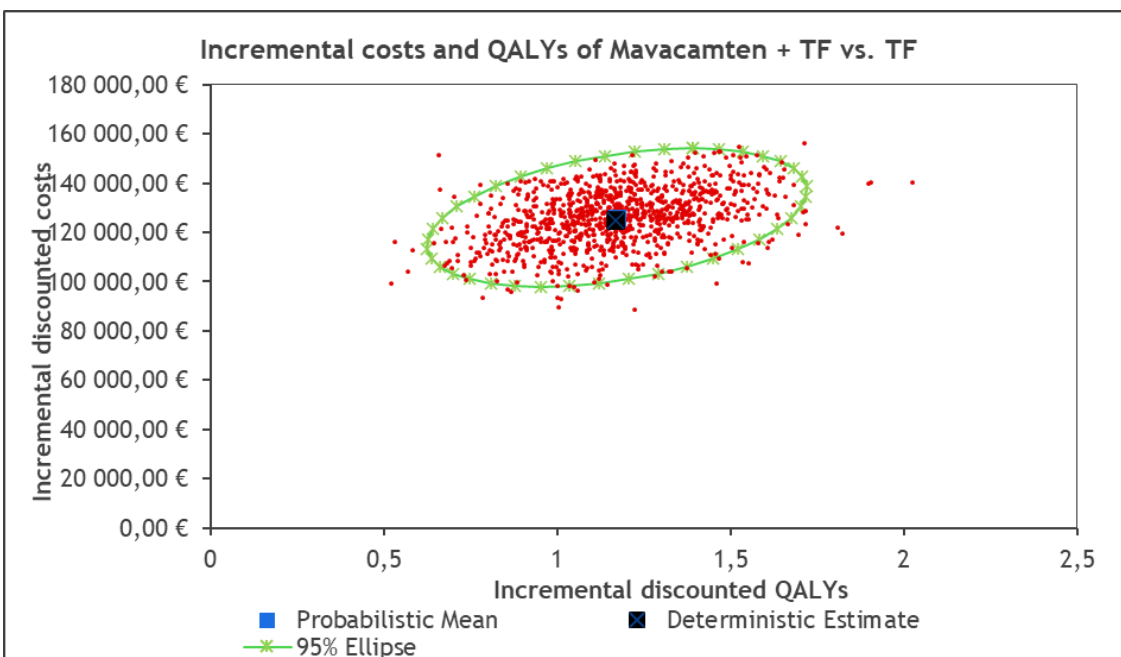


Tableau 48 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	Coûts			QALY		
	Mavacamten + traitement de fond	TF seul	Différence	Mavacamten + traitement de fond	TF seul	Différence
<b>Référence</b>	172 526	47 627	124 899	13,90	12,73	1,17
<b>PSA moyenne (<math>\mu</math>)</b>	173 440	47 416	126 024	13,93	12,76	1,17

<b>Variation vs analyse de référence</b>	0,5 %	-0,4 %	1 %	0,2 %	0,2 %	0 %
<b>Intervalle de crédibilité 5 %</b>	151 439	38 332	113 107	13,05	11,89	1,16
<b>Intervalle de crédibilité 95 %</b>	193 178	61 401	131 777	14,64	13,54	1,61
<b>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</b>			11 480			0,22
<b>Coefficient de variation</b>			9 %			19 %

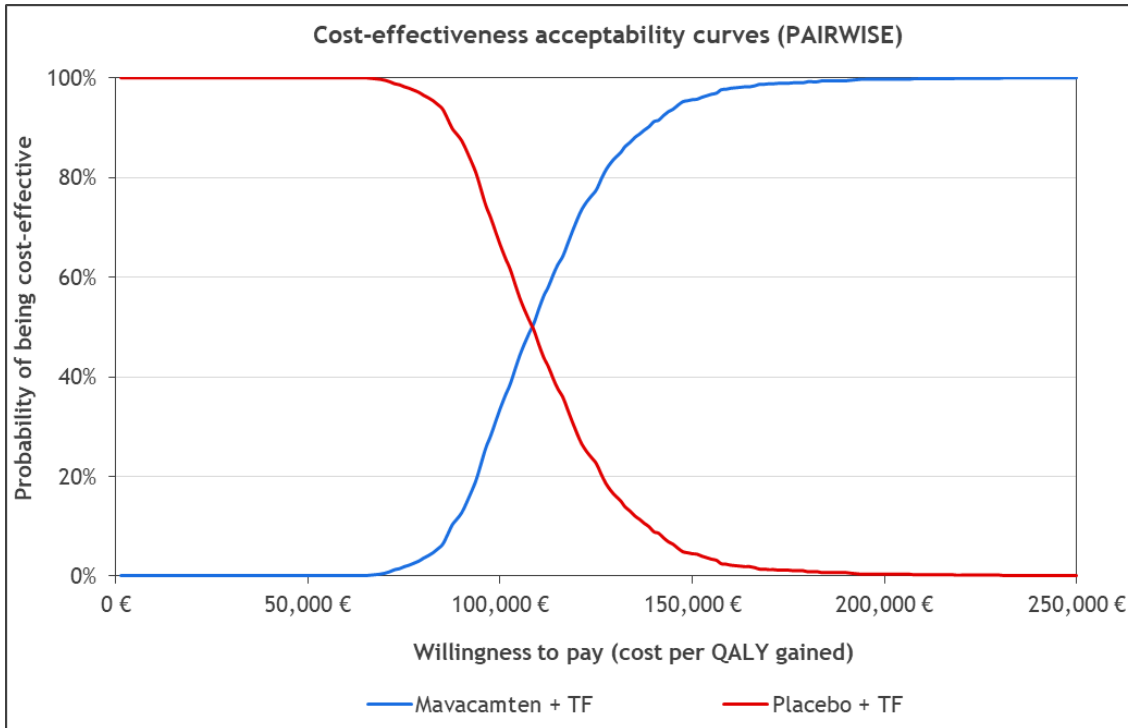
Tableau 49 : RDCR de la PSA – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	<b>RDCR Mavacamten + TF vs. TF seul</b>
<b>Analyse de référence</b>	106 780 € / QALY
<b>PSA moyenne</b>	107 575 € / QALY
<b>Variation vs analyse de référence</b>	+1 %
<b>Intervalle de crédibilité 5 %</b>	56 332 € / QALY
<b>Intervalle de crédibilité 95 %</b>	158 819 € / QALY

Tableau 50 : Durée moyenne de traitement estimée à partir de l'analyse probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	<b>Durée Moyenne probabiliste</b>	<b>Variation avec l'analyse de référence</b>	<b>Intervalle de crédibilité 5 %</b>	<b>Intervalle de crédibilité 95 %</b>
<b>Durée moyenne de traitement par mavacamten (en année)</b>	7,1	+1 %	5,8	8,3

Figure 9 : Courbe d'acceptabilité – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



#### 4.2.1.7. Analyses sur le prix de mavacamten

Tableau 51 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de [REDACTED] - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	47 627 €	13,76	12,73	-	-	-	-	-
Mavacamten + TF	165 924 €	14,73	13,90	118 298 €	0,98	1,17	120 967	101 136 € / QALY

Figure 10 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec variation du prix de [REDACTED] - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

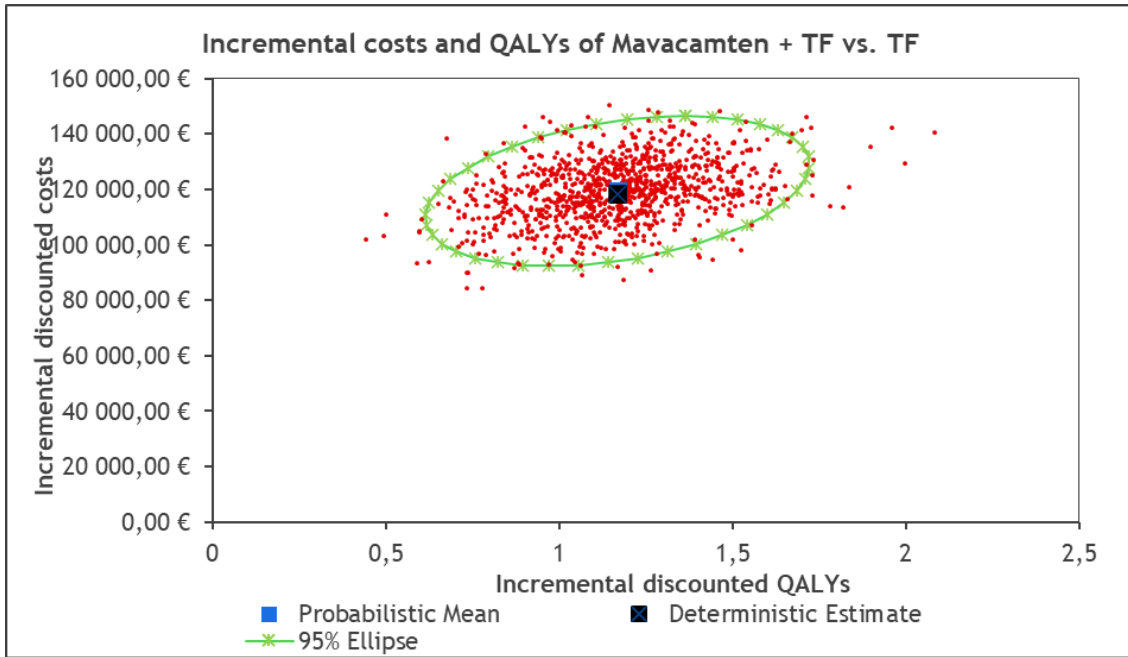


Figure 11 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de [REDACTED] - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

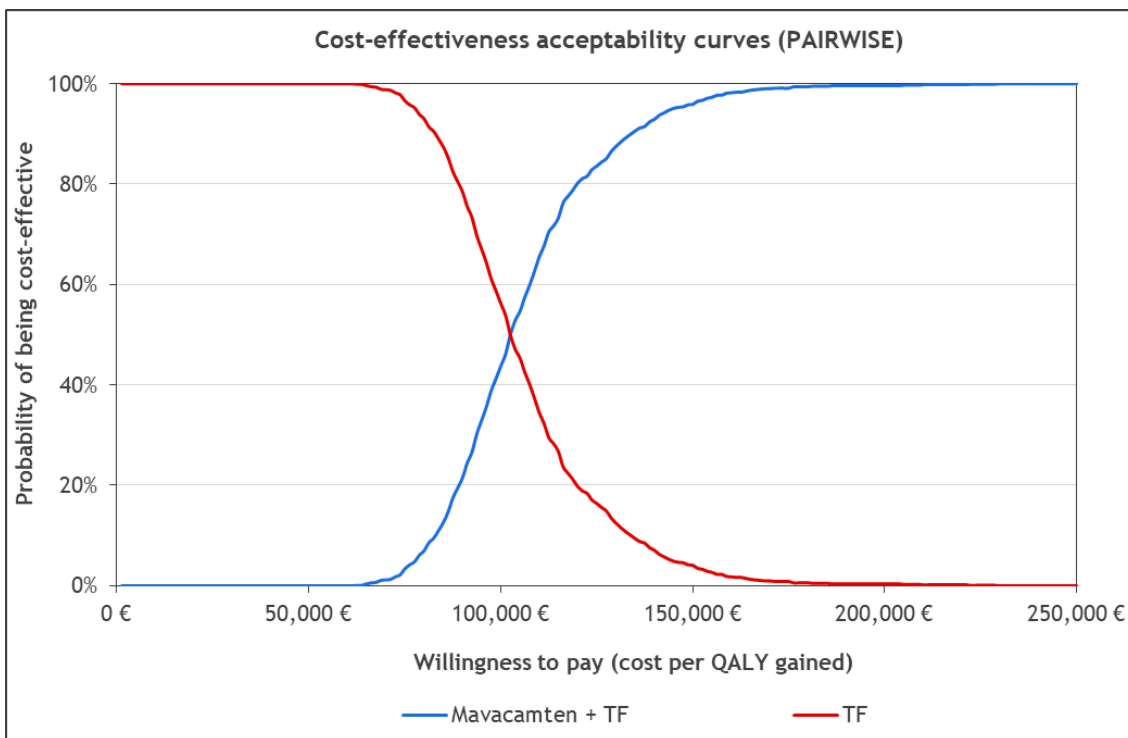


Tableau 52 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de [REDACTED] Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	47 627 €	13,76	12,73	-	-	-	-	-
Mavacamten + TF	159 323 €	14,73	13,90	111 696 €	0,98	1,17	114 217 € / AV	95 492 € / QALY

Figure 12 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec variation du prix de [REDACTED] - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

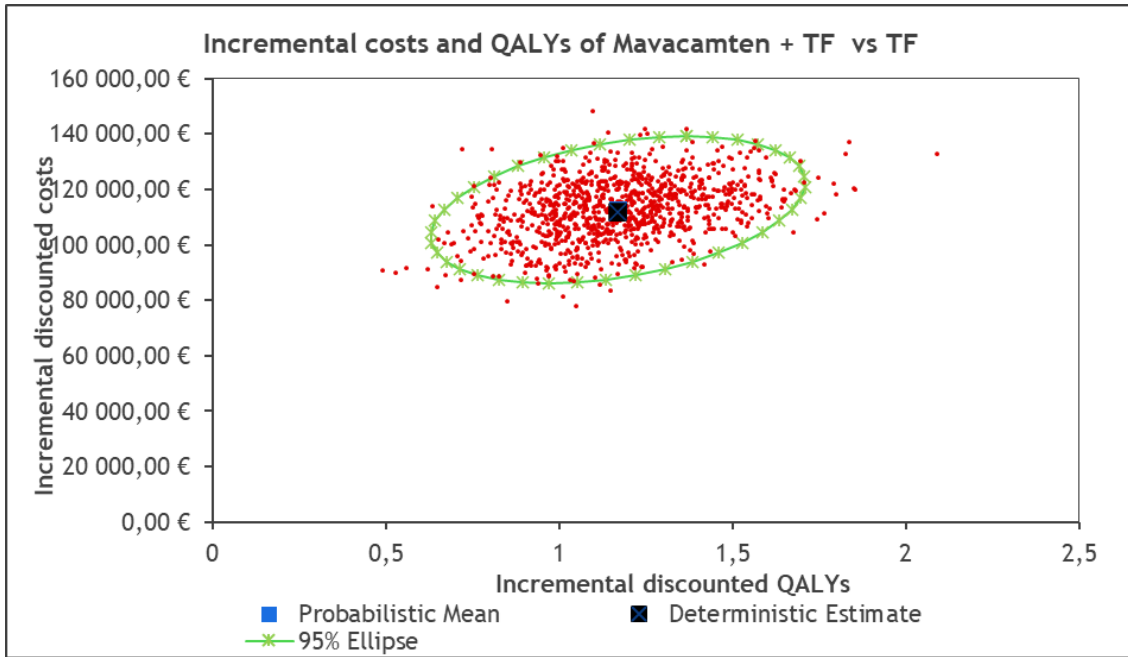


Figure 13 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de [REDACTED] Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

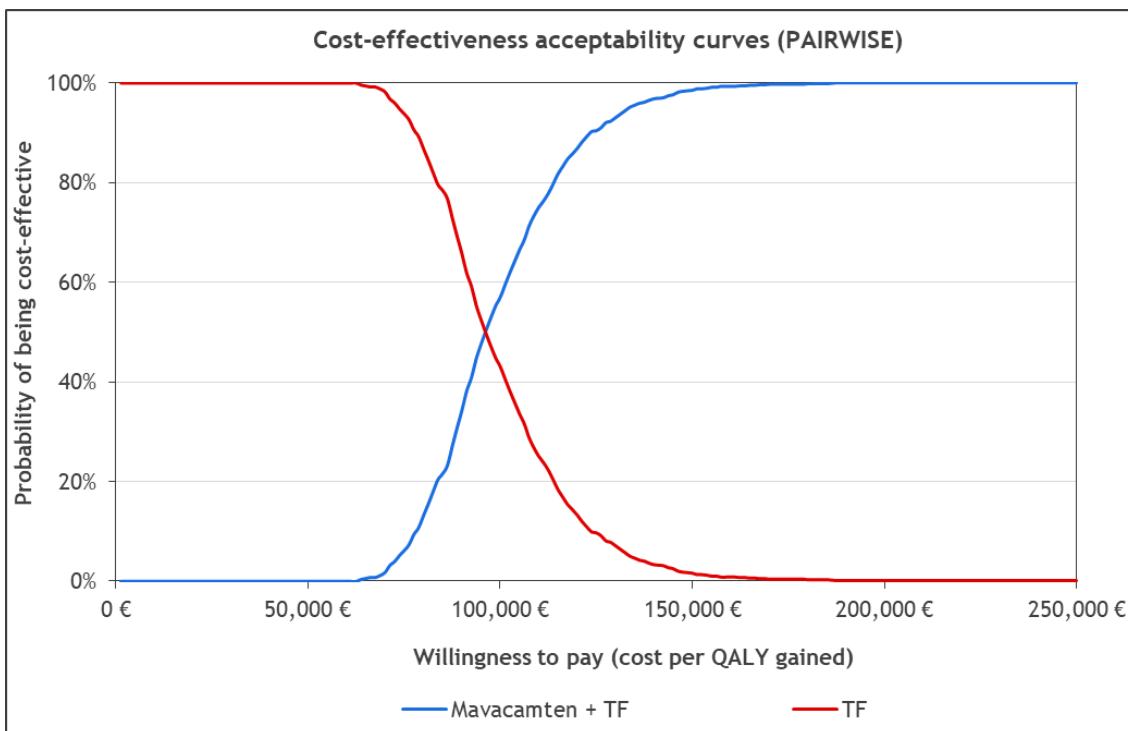


Tableau 53 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de [REDACTED] - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	47 627 €	13,76	12,73	-	-	-	-	-
Mavacamten + TF	146 119 €	14,73	13,90	98 493 €	0,98	1,17	100 715 € / AV	84 204 € / QALY

Figure 14 : Nuage de point de la PSA, variation de prix ██████ - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

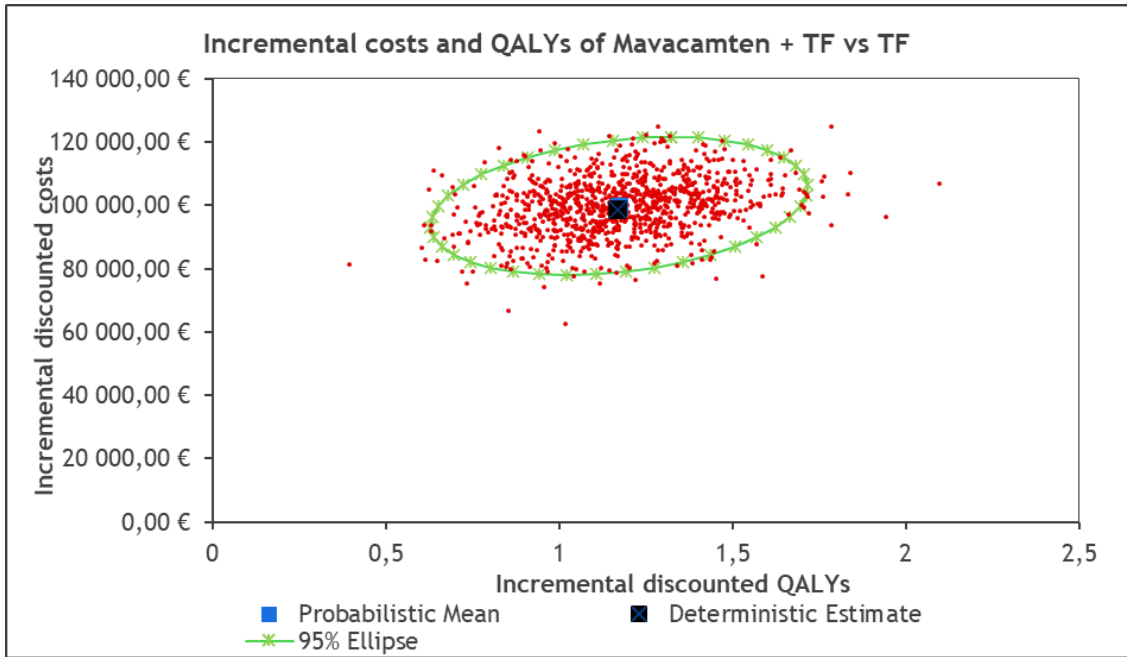
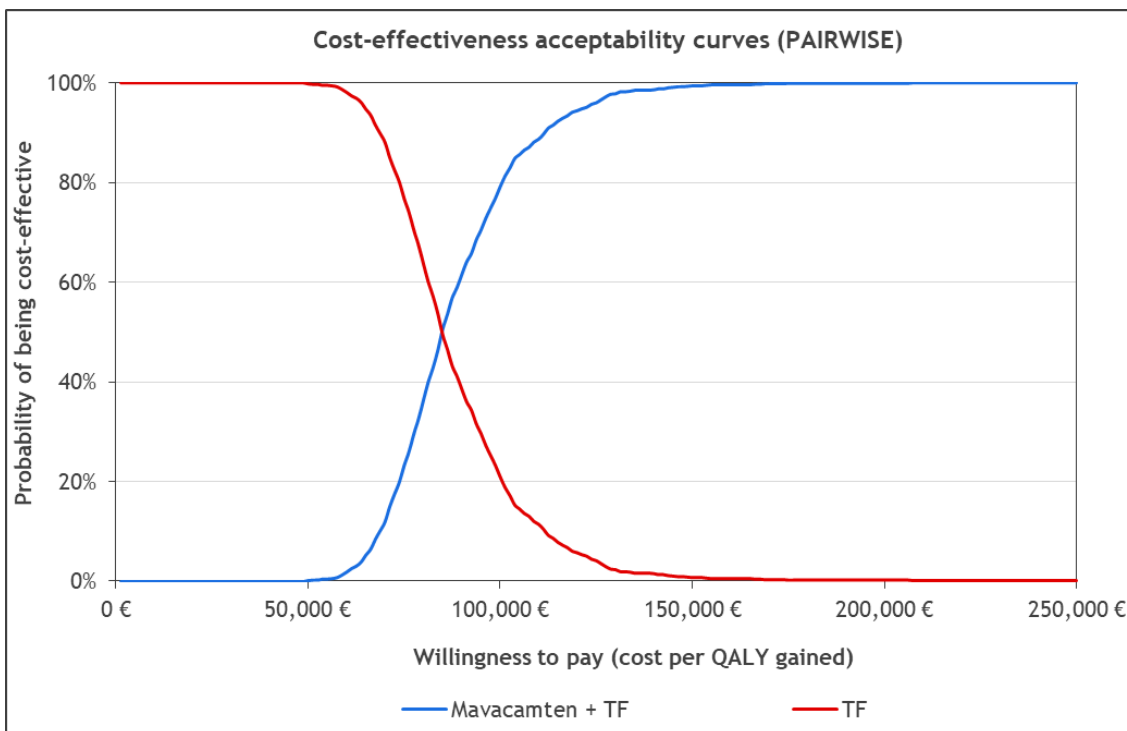


Figure 15 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de ██████ - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

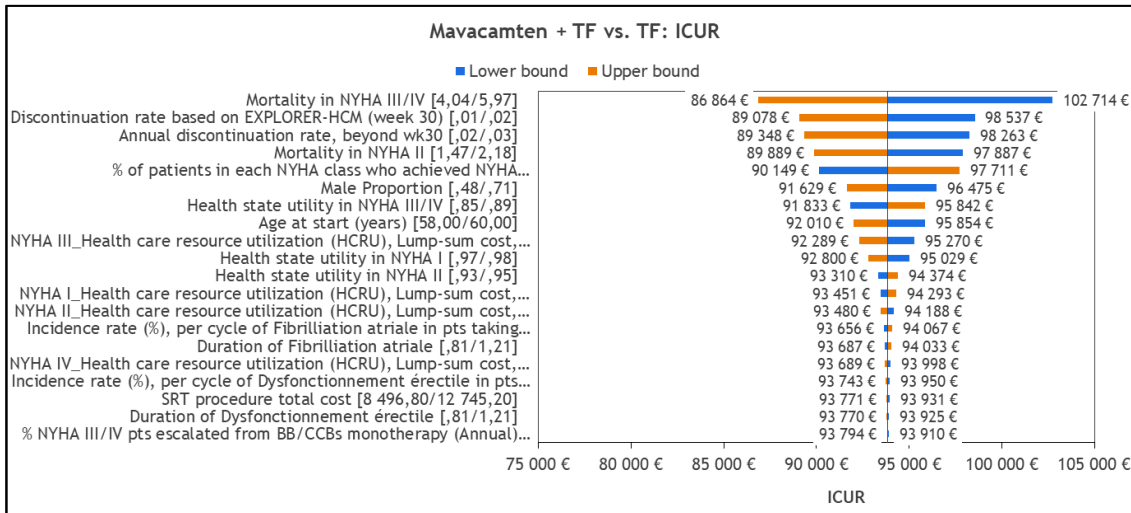


#### 4.2.1.8. Analyses sur l'horizon temporel

Tableau 54 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	49 030 €	14,27	13,19	-	-	-	-	-
Mavacamten+TF	178 110 €	15,46	14,56	129 080	1,19	1,38	108 026 €/AV	93 851 € / QALY

**Figure 16 : Diagramme en Tornade, HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**



**Figure 17 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

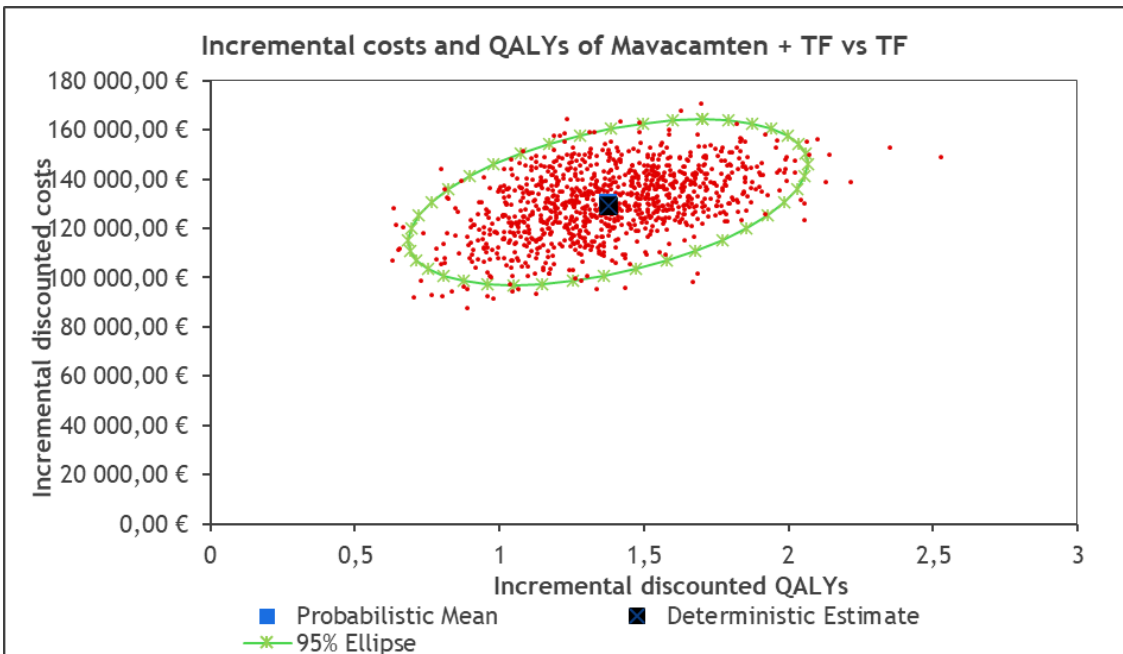




Figure 18 : Courbe d'acceptabilité, HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

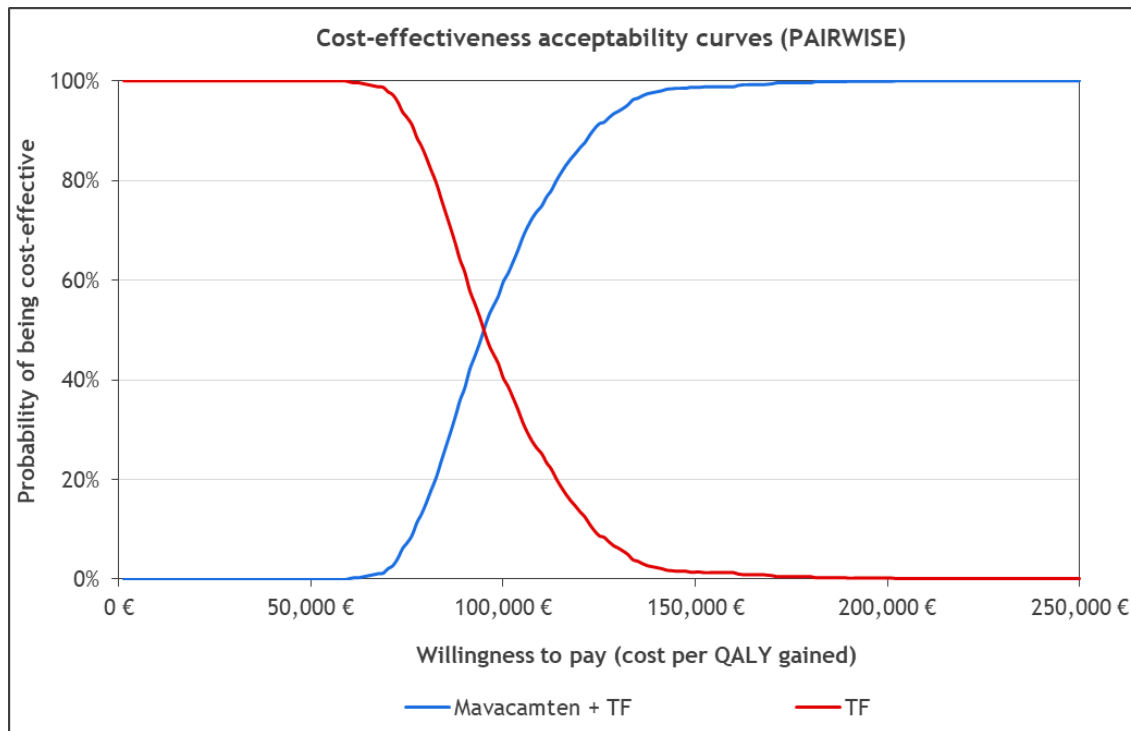


Tableau 55 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 20 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	44 042 €	12,67	11,76	-	-	-	-	-
Mavacamten + TF	161 254 €	13,37	12,66	117 212	0,70	0,90	166 926	130 022

Figure 19 : Diagramme en Tornado, HT de 20 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

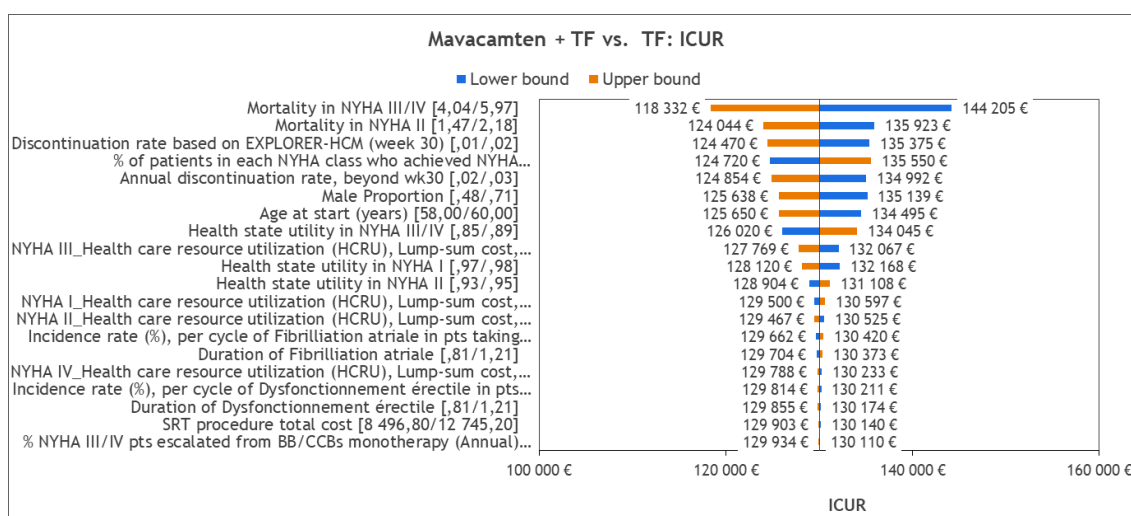


Figure 20 : Courbe d'acceptabilité, HT de 20 ans % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

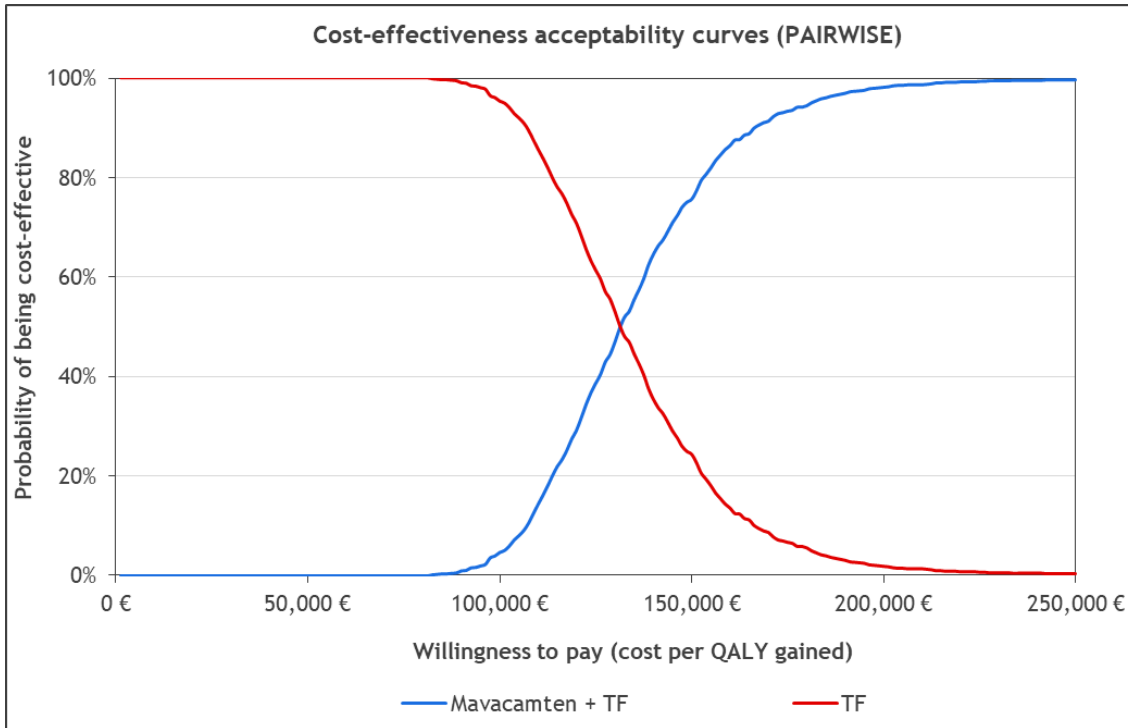


Tableau 56 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Bras de traitement	Coût	AV	QALY	Δ Coût	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€ / AV)	RDCR (€ / QALY)
TF seul	37 597 €	10,85	10,12	-	-	-	-	-
Mavacamten + TF	142 182 €	11,27	10,73	104 585	0,43	0,62	245 405	169 560

Figure 21 : Diagramme en Tornado, HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

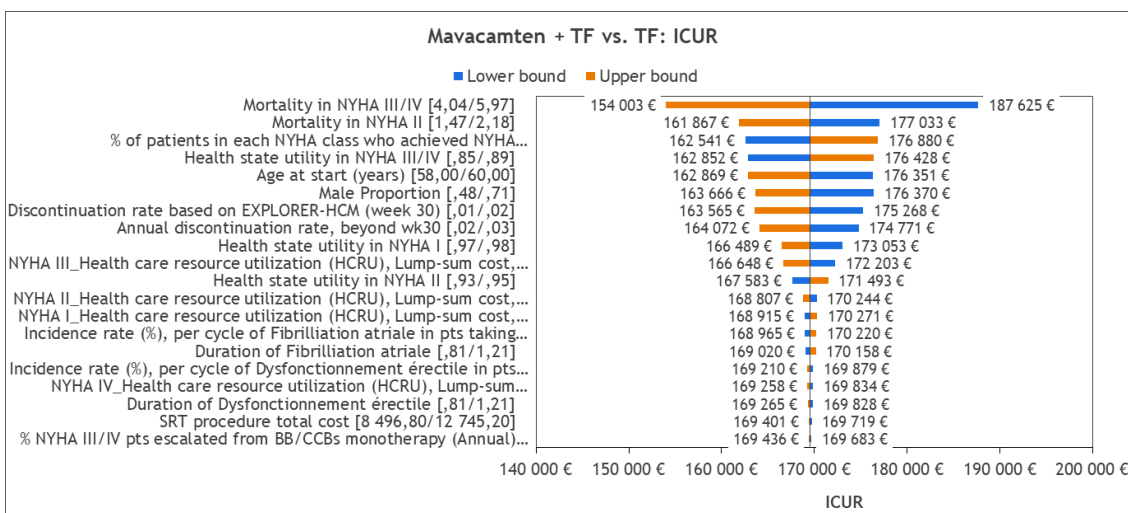


Figure 22 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

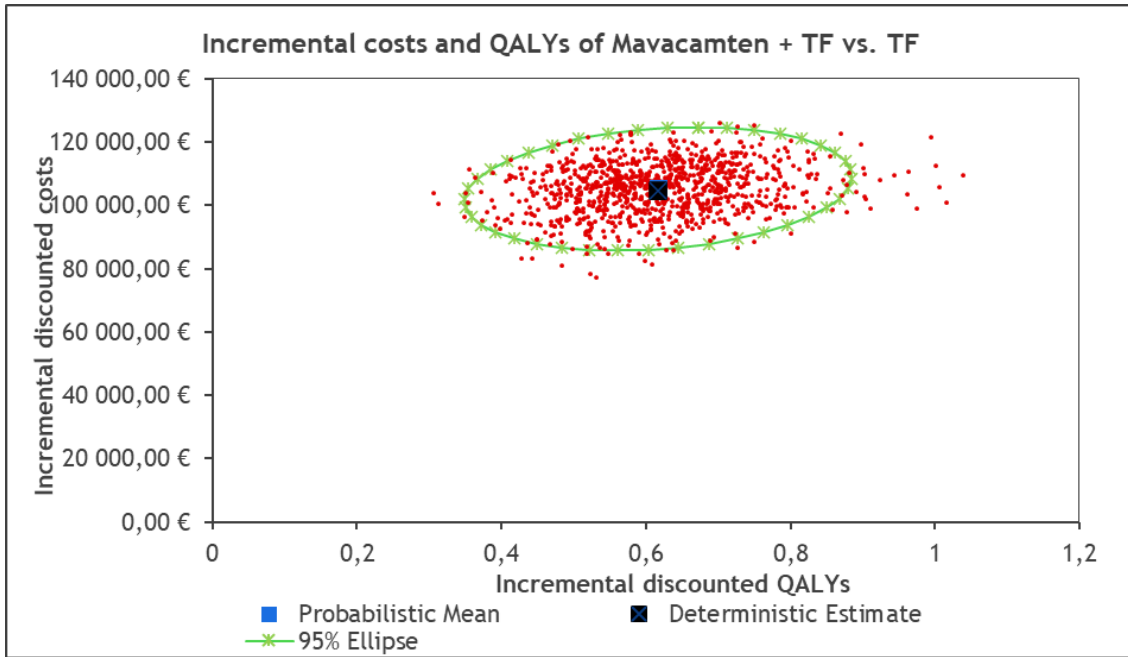
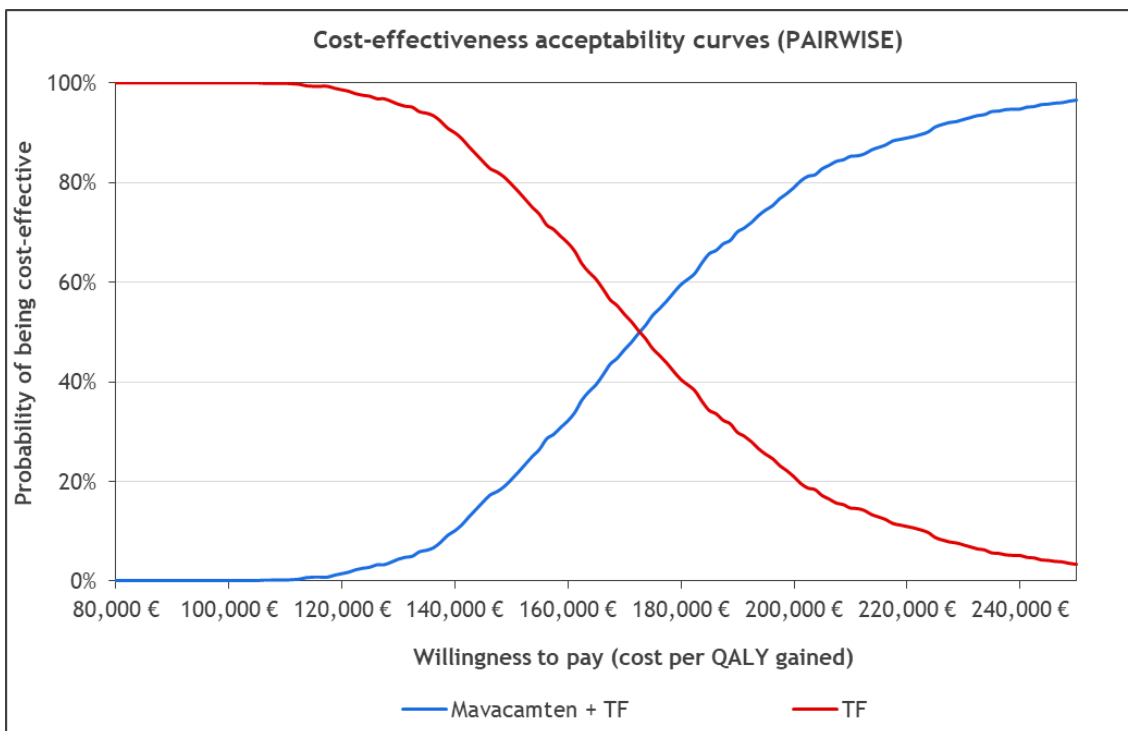


Figure 23 : Courbe d'acceptabilité, HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



# 5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 57 : Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB de CAMYZOS® - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
<b>Perspective</b>	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Horizon temporel</b>	5 ans	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Actualisation</b>	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Populations d'intérêt</b>	La population d'intérêt correspond aux patients concernés par l'indication pour laquelle l'AMM et le remboursement sont demandés.  L'impact budgétaire a été étudié sur la population totale.	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Ameli (6) Registre de la Société Européenne de Cardiologie (33) Registre REMY (24)
<b>Situations comparées</b>	La structure générale du modèle repose sur une approche comparative qui intègre 2 situations :  L'un où la prise en charge repose sur le TF seul (bêta-bloquants ou inhibiteurs de canaux calciques)  L'autre où la prise en charge repose sur mavacamten en ajout du traitement de fond et le TF seul	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Coûts</b>	Les différents postes de coûts, la fréquence et la tarification sont déterminés à partir des recommandations de prise en charge de la HAS, de la tarification de l'Assurance maladie, et de données de l'ATIH.  Les principaux postes de coûts sont :  Coûts d'acquisition  Coûts de consommation de ressources de la pathologie  Coûts de suivi additionnel lié à l'initiation de mavacamten  Coûts des événements indésirables		Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB

	Coûts des procédures invasives Coûts de transport Coûts des soins de fin de vie		
<b>Présentation des résultats</b>	Impact budgétaire total annuel et total cumulé, par scénario, par stratégie puis par poste de coûts, depuis l'introduction sur le marché de mavacamten		Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
<b>Analyses de sensibilité</b>	L'analyse de sensibilité prend en considération :  Les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation  Les données entrées dans le modèle  Les données d'efficacité		Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB

### 5.1.1. Population d'analyse et population cible

Tableau 58 : Projection de la population cible en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Projection de la population	Année 1	Sources/hypothèses/méthode de calcul
Population adulte française	53 700 000	INSEE <sup>8</sup>
Prévalence CMH	0,2 %	PNDS (6)
Etiologie sarcomérique	30 à 60 %	PNDS (6)
CHM obstructive	43,5 %	Observatoire REMY (24)
Patients symptomatiques (NYHA II/III)	70,5 %	Observatoire REMY (24)
Patients symptomatiques (NYHA II/III) traités par bêtabloquants ou inhibiteurs de canaux calciques	93,8 %	Observatoire REMY (24)
Population cible (n)	18 537	Calcul

### 5.1.2. Scénarios comparés

Tableau 59 : Eléments justifiant l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse économique - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Rationnel d'inclusion ou d'exclusion	Traitements de fond (TF)		Disopyramide	Procédures invasives
	Bêtabloquants	Inhibiteurs de canaux calciques		
<b>Recommandé par les guidelines</b>	Oui, en 1 <sup>ère</sup> ligne (1 <sup>ère</sup> intention)	Oui, en 1 <sup>ère</sup> ligne (2 <sup>nd</sup> e intention)	Non <sup>9</sup>	Oui, en dernier recours, pour les patients éligibles en impasse thérapeutique

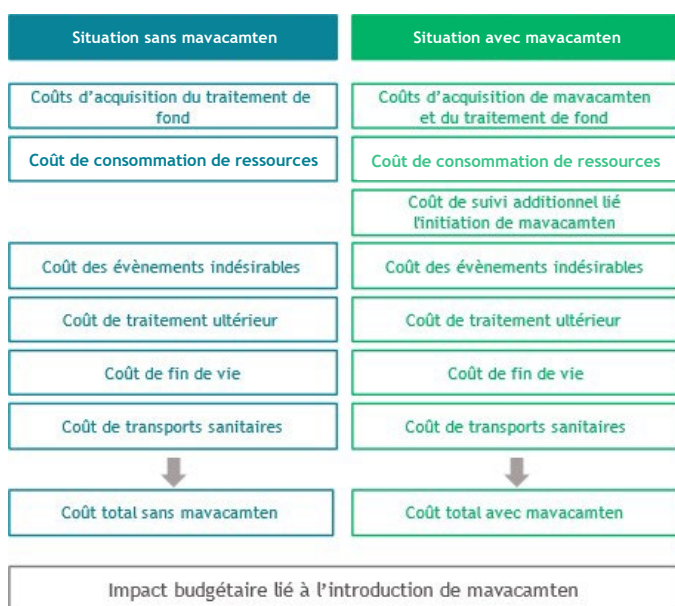
<sup>8</sup> <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

<sup>9</sup> Le disopyramide n'est pas recommandé dans la synthèse à destination du médecin traitant publiée par la HAS **Erreur ! Signet non défini.**

<b>AMM</b>	Oui <sup>10</sup>	Oui <sup>11</sup>	Oui	NA
<b>Usage en pratique courante<sup>12</sup></b>	≈ 85 %	≈ 15 %	1%-10 %	< 2 % par an dans l'indication
<b>Remboursement</b>	Oui	Oui	Avis de la CT défavorable <sup>13</sup>	Oui
<b>Traitement intégré comme comparateur de l'analyse</b>	Oui		Non	Non
<b>Traitement intégré dans l'analyse</b>	Oui, comme TF en ajout de mavacamten et comme comparateur (TF seul chez les patients insuffisamment contrôlés)		Non	Oui, en traitement ultérieur pour une partie des patients éligibles

### 5.1.3. Modèle

Figure 24 : Structure du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



<sup>10</sup> Seuls le propranolol, le nadolol et le pindolol possèdent une AMM dans l'indication (6).

<sup>11</sup> Seul le diltiazem possède une AMM dans l'indication. L'utilisation du vérapamil dans cette indication se fait hors-AMM.

<sup>12</sup> Source de données : registre français REMY / Somme supérieure à 100 % liée à des combinaisons de traitement. / La présence résiduelle de patients traités par disopyramide est liée à l'inclusion de patients entre 2006 et 2020 avant l'avis de la Commission de Transparence.

<sup>13</sup> Avis défavorable au remboursement de la CT pour les spécialités RYTHMODAN® et ISORYTHM® en date du 16/09/2020 (18).

Figure 25 : Inclusion et suivi des patients par année de cohorte dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

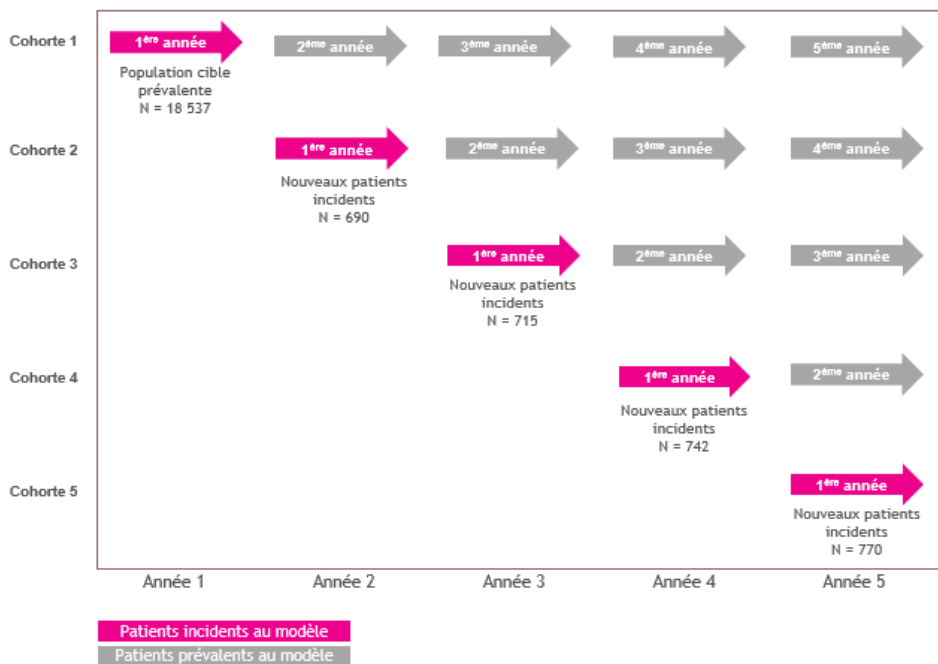
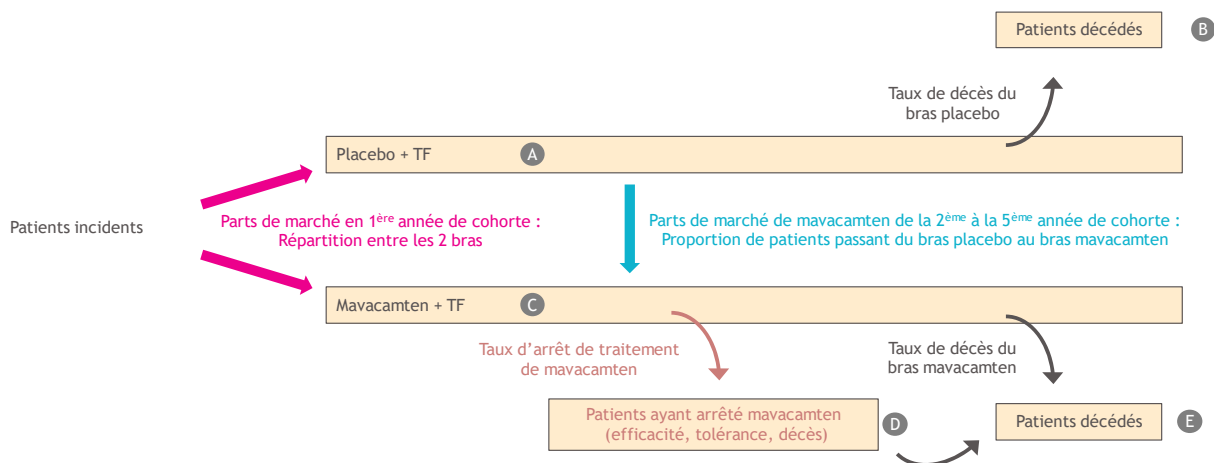


Figure 26 : Dynamique des patients chaque année pour chaque cohorte- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



### 5.1.4. Parts de marché

Tableau 60 : Distribution des parts de marché sans l'introduction de mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Situation sans mavacamten	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification de la distribution des parts de marché
Parts de marché du TF seul (%)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Recommandations de prise en charge et indication de mavacamten en ajout du traitement de fond

**Tableau 61. Parts de marché de mavacamten entrées (« inputs ») dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
<b>Parts de marché entrées dans le modèle (« Inputs »)</b>	Parts de marché des cohortes prévalentes*	■	■	■	■	■
	Parts de marché des cohortes incidentes	■	■	■	■	■

\*appliquée sur les patients éligibles (cf. ci-après)

**Tableau 62. Application des parts de marché de mavacamten entrées dans le modèle Excel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Cohorte 1					
Cohorte 2					
Cohorte 3					
Cohorte 4					
Cohorte 5					

En bleu foncé : Part de marché des cohortes prévalentes, appliquées sur les patients éligibles ; en bleu clair : part de marché des cohortes incidentes

**Tableau 63 : Présentation des populations éligibles et non éligibles - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

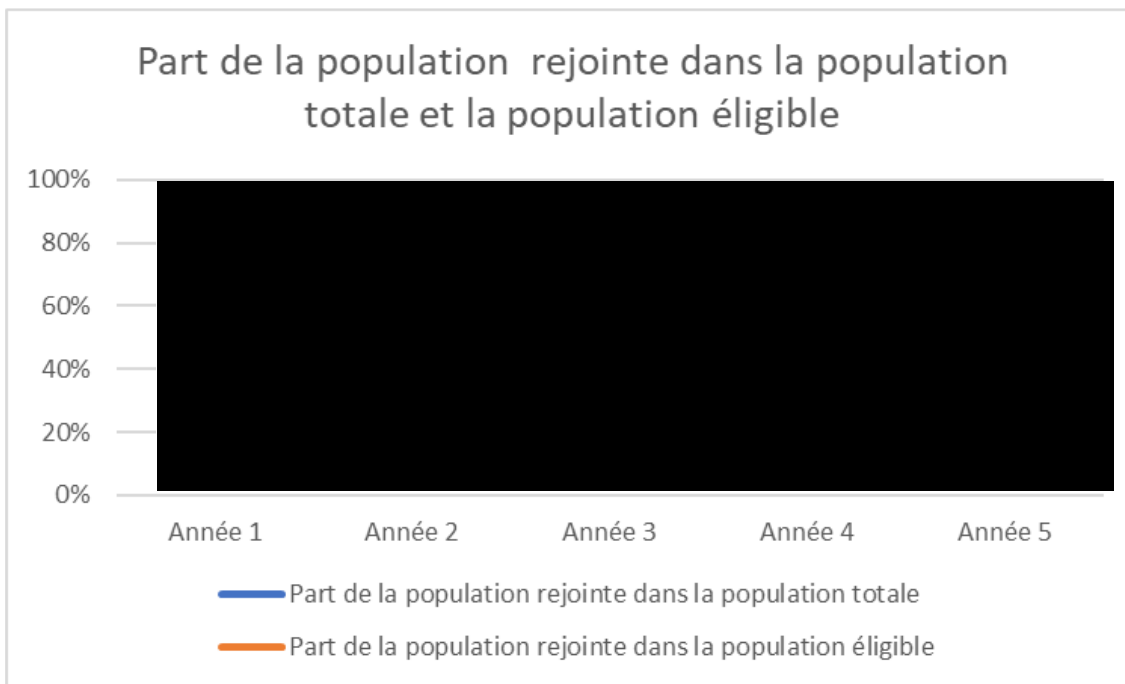
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
<b>Population totale dans l'indication</b>	18 537	19 227	19 942	20 684	21 454
<b>Population éligible à mavacamten</b>	18 537	18 219	17 055	15 177	13 661
<b>Population non-éligible à mavacamten (Nombre de patients ayant arrêté mavacamten ou décédés)</b>	-	1 008	2 886	5 507	7 793
<b>Dont le nombre de patients ayant arrêté mavacamten</b>	-	759	2 386	4 748	6 775
<b>Dont le nombre de patients décédés</b>	-	249	500	759	1 018

**Tableau 64. Part de la population rejointe de mavacamten dans la population totale et dans la population éligible - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024**

		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
<b>Part de la population rejointe de mavacamten dans : (« Output » recalculé par le modèle)</b>	la population totale vivante	■	■	■	■	■
	la population éligible	■	■	■	■	■



Figure 27 : Evolution de la part de la population rejointe de mavacamten dans la population totale et dans la population éligible (« Output » recalculé par le modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



### 5.1.5. Mesure et valorisation des coûts

Figure 28 : Méthode d'intégration des données pour le calcul des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Poste de coût	Coût par année de cohorte			Nombre de patients		
	Coût		Variable spécifique à chaque année de cohorte			
Coût d'acquisition	=	Coût de traitement annuel	X	Durée moyenne de traitement <sup>[1]</sup>	X	Groupe A, C et D
Coût de consommation de ressource de la maladie	=	Coût de consommation de ressource annuel par classe NYHA (I, II, III/IV)	X	Distribution NYHA (I, II, III/IV) <sup>[1]</sup>	X	Groupe A, C et D
Coût des effets indésirables	=	Coût annuel des effets indésirables	X	Fréquence des effets indésirables <sup>[2]</sup>	X	Groupe A, C et D
Coût de traitement ultérieur	=	Coût moyen annuel d'une procédure invasive	X	- Distribution NYHA (I, II, III/IV) <sup>[1]</sup> - Taux de recours à une SRT par classe NYHA <sup>[3]</sup>	X	Groupe A et D
Coût de suivi additionnel lié à l'initiation de mavacamten	=	Coût de suivi lié à l'initiation de mavacamten		Coût appliqué en une fois	X	Patients initiant mavacamten du groupe C
Coût de décès	=	Coût de fin de vie		Coût appliqué en une fois	X	Groupe B et E

<sup>[1]</sup> Issu du modèle coût-efficacité

<sup>[2]</sup> Issu d'EXPLORER-HCM

<sup>[3]</sup> Issu du registre REMY

Tableau 65 : Synthèse des coûts du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Ressource	Volume/fréquence	Coût par cycle	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
Mavacamten + traitement de fond	1 comprimé par jour + 1 par jour	██████ € par jour soit ██████ € / an ██████ € / jour soit ██████ € / an	Volume : Essai EXPLORER-HCM, estimation à partir des RCP Valorisation : données BMS, coût moyen pondéré des traitements (Médic'AM 2021, Bdm-IT Ameli)

TF seul	1 par jour	0,28 € / jour soit 101,23 € / an	Volume : RCP Valorisation : coût moyen pondéré des traitements (Médic'AM 2021, Bdm-IT Ameli)
---------	------------	----------------------------------	---

#### Consommation de ressources

Classe I	Par an Incluant les coûts de consultations, actes techniques, biologiques et hospitalisations	639 €	Valorisation : étude SNDS
Classe II	Par an	1 764 €	Valorisation : étude SNDS
Classe III / IV	Incluant les coûts de consultations, actes techniques, biologiques et hospitalisations	6 410 €	Valorisation : étude SNDS

#### Coûts de suivi spécifique à un traitement par mavacamten

Consultation	8,56 la 1ère année pour les patients traités par mavacamten	50 €	Volume : RCP Valorisation : AMELI
Echocardiographie	6,56 la 1ère année pour les patients traités par mavacamten	95,49 €	Volume : RCP Valorisation : CCAM

#### Coût des procédures invasives

Procédures invasives	1 fois si évènement	10 956 €	Valorisation : SNDS
Transport	1 fois si évènement	112,64 € / hospitalisation (aller-retour)	Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2019. Chapitre VI « Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire », p. 257. (28)

#### Coûts liés aux événements indésirables

Mavacamten + traitement de fond	Pris en compte chaque année	Grades 1-2 : 28,19 € / an Grades 3-4 : 31,18 € / an	Fréquence : Essai EXPLORER-HCM Valorisation : Tarifs GHS 2023
TF seul	Pris en compte chaque année	Grades 1-2 : 17,76 € / an Grades 3-4 : 26,30 € / an	Fréquence : Essai EXPLORER-HCM Valorisation : Tarifs GHS 2023

#### Coûts de fin de vie

Fin de vie	Au cycle précédent le décès	3 506,70 €	ATIH 2021 Tarifs GHS 2023
------------	-----------------------------	------------	------------------------------

## 5.1.6. Choix des données cliniques nécessaires au calcul des coûts liés à la maladie et/ou au bénéfice clinique associé à l'intervention

Tableau 66 : Proportions de patients dans les états de santé issues des traces de Markov du modèle d'efficience – Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	Mavacamten + TF				
	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	5 <sup>e</sup> année
NYHA I	41,8 %	49,6 %	49,0 %	48,3 %	47,7 %
NYHA II	50,6 %	42,4 %	41,7 %	41,1 %	40,5 %
NYHA III/IV	7,6 %	7,9 %	9,3 %	10,6 %	11,8 %

Tableau 67 : Proportions de patients dans les états de santé issues des traces de Markov du modèle d'efficience – TF seul - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	TF seul				
	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	5 <sup>e</sup> année
NYHA I	18,1 %	21,1 %	20,9 %	20,7 %	20,6 %
NYHA II	63,5 %	57,5 %	56,2 %	55,0 %	53,8 %
NYHA III/IV	18,5 %	21,4 %	22,9 %	24,3 %	25,6 %

Tableau 68 : Taux d'arrêt de traitement issus des traces de Markov du modèle d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	5 <sup>e</sup> année
Mavacamten + TF	38,3 %	5,6 %	5,7 %	5,8 %	5,8 %

Tableau 69 : Taux de mortalité issus des traces de Markov du modèle d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	5 <sup>e</sup> année
Mavacamten + TF	1,0 %	1,05 %	1,3 %	1,4 %	1,5 %
TF seul	1,4 %	1,5 %	1,7 %	1,9 %	2,1 %

Tableau 70 : Durées moyennes de traitement exprimées en pourcentage d'année issues des traces de Markov du modèle d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

(100 % = 1 année)	1 <sup>ère</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	5 <sup>e</sup> année
Mavacamten + TF	61,7 %	94,4 %	94,3 %	94,2 %	94,2 %
TF seul	98,6 %	98,5 %	98,3 %	98,1 %	97,9 %

Tableau 71 : Taux de recours annuel aux lignes ultérieures de traitement- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Procédures	Classe III / IV
Total procédures invasives	4,3 %

## 5.2. Les analyses de sensibilité

### 5.2.1. Les analyses en scénario

Tableau 72 : Analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Paramètres	Analyse de référence	Scénarios	Analyses en scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Prix de CAMZYOS®	██████ € TTC	#1	Prix inférieur █████ % : █████ € TTC	Guide méthodologique HAS
		#2	Prix inférieur █████ % : █████ € TTC	
		#3	Prix inférieur █████ % : █████ TTC	
Evolution des parts de marché de mavacamten dans pour les cohortes incidentes	Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	#4	Variation des parts de marché des cohortes incidentes de + █████ % :  Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	Hypothèses BMS afin de tester l'impact de la variation de la pénétration du marché de CAMZYOS®
	Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	#5	Variation des parts de marché des cohortes incidentes de █████ % :  Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	
Evolution des parts de marché de mavacamten pour les cohortes prévalentes	Année 1 : █████ Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	#6	Variation des parts de marché des cohortes prévalentes de █████ % :  Année 1 : █████ Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	Hypothèses BMS afin de tester l'impact de la variation de la pénétration du marché de CAMZYOS®
	Année 1 : █████ Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	#7	Variation des parts de marché des cohortes prévalentes de █████ % :  Année 1 : █████ Année 2 : █████ % Année 3 : █████ % Année 4 : █████ % Année 5 : █████ %	

<b>Arrêt de traitement pendant la période de suivi de l'essai EXPLORER-HCM pour absence de réponse au traitement</b>	Arrêt de traitement pour 100 % des patients stables et 100 % des patients détériorés	#8	Arrêt de traitement pour 75 % des patients stables et 100 % des patients détériorés	Hypothèses BMS afin de tester l'impact de l'arrêt de traitement lié à une absence de réponse à CAMZYOS®
	Arrêt de traitement pour 100 % des patients stables et 100 % des patients détériorés	#9	Arrêt de traitement pour 50 % des patients stables et 100 % des patients détériorés	Hypothèse BMS afin de tester une règle extrême de maintien de traitement alors que les patients ne s'améliorent pas avec CAMZYOS®
<b>Arrêt de traitement lié à une détérioration à long terme</b>	Arrêt de traitement en cas de détérioration au-delà de 30 semaines	#10	Pas d'arrêt de traitement lié à une détérioration à long terme	Tester l'impact de la règle d'arrêt de traitement lié à une détérioration au-delà de 30 semaines
<b>Répartition des patients dans l'état de santé NYHA III/IV</b>	Répartition issue du registre REMY NYHA III : 95,8 % NYHA IV : 4,2 %	#11	NYHA III : 100 % NYHA IV : 0 %	Tester l'impact de la répartition des patients entre les classes NYHA III et IV
		#12	NYHA III : 90 % NYHA IV : 10 %	
		#13	NYHA III : 80 % NYHA IV : 20 %	

## 5.2.2. Les analyses de sensibilité déterministes

Tableau 73 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Population adulte française	53 700 000	± 20 %	42 960 000	64 440 000
Incidence de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive	3,7 %	± 20 %	3,0 %	4,5 %
Taux de recours à une procédure invasive (%) - NYHA III/IV : Mavacamten + traitement de fond	4,3 %	IC95%*	3,4 %	5,2 %
Taux de recours à une procédure invasive (%) - NYHA III/IV : Traitement de fond seul	4,3 %	IC95%*	3,4 %	5,2 %
Proportion des bêtabloquants parmi le bras « bêtabloquants/inhibiteurs de canaux calciques »	77 %	IC95%*	62 %	93 %
Proportion des inhibiteurs de canaux calciques parmi le bras « bêtabloquants/inhibiteurs de canaux calciques »	26 %	IC95%*	21 %	32 %
Coût journalier des bêtabloquants	0,26	± 20 %	0,21	0,31
Coût journalier des inhibiteurs de canaux calciques	0,29	± 20 %	0,23	0,34

Coût des procédures invasives	10 956	± 20 %	8765	13147
Coût des soins de fin de vie par patient	3 506,70	± 20 %	2805	4208
Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA I	639	IC95%*	511	767
Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA II	1764	IC95%*	1411	2117
Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA III/IV	6410	IC95%*	5128	7692
Coût annuel de suivi additionnel par patient	1054	± 20 %	844	1265
Coût annuel des EI : Mavacamten + traitement de fond	59	± 20 %	47	71
Coût annuel des EI : Traitement de fond seul	44	± 20 %	35	53

\* IC95 % calculé en considérant l'écart type de 10 % de la moyenne

## 5.3. Présentation des résultats

### 5.3.1. Présentation des populations

Tableau 74 : Situation SANS mavacamten - Population cible et rejointe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Situation sans Mavacamten		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population totale		18 537	19 227	19 942	20 684	21 454
Population décédée		0	256	533	865	1 236
Population rejointe totale		18 537	18 971	19 409	19 819	20 218
Population traitée	TF seul	18 537	18 971	19 409	19 819	20 218

Tableau 75 : Situation AVEC mavacamten - Population cible et rejointe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Situation avec Mavacamten		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population totale		18 537	19 227	19 942	20 684	21 454
Population décédée		0	249	500	760	1 018
Population rejointe totale		████	████	████	████	████
Population traitée	TF seul	████	████	████	████	████
	Mavacamten + TF	████	████	████	████	████
	TF seul après arrêt mavacamten	█	██	████	████	████

### 5.3.2. L'impact budgétaire

Tableau 76 : Situations SANS et AVEC mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
<b>Situation sans mavacamten</b>							
Postes de coûts par traitement	TF seul						
	Acquisition						
	Suivi additionnel	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Consommation de ressources	44 835 239 €	47 741 415 €	50 140 793 €	52 380 257 €	54 511 443 €	249 609 148 €
	Evènements indésirables	816 738 €	835 842 €	855 165 €	873 204 €	890 822 €	4 271 771 €
	Soins de fin de vie	899 136 €	969 354 €	1 166 315 €	1 297 917 €	1 436 688 €	5 769 411 €
	Procédures invasives	3 488 862 €	3 822 278 €	4 037 923 €	4 239 472 €	4 431 072 €	20 019 607 €
	TOTAL						€
<b>Situation avec mavacamten</b>							
Postes de coûts par traitement	Mavacamten + TF						
	Acquisition						21 8 €
	Dont Acquisition mavacamten						
	Dont Acquisition TF						
	Suivi additionnel	2 150 025 €	4 470 646 €	6 286 705 €	5 000 997 €	2 655 140 €	20 563 513 €
	Consommation de ressources	3 359 359 €	10 803 268 €	21 749 349 €	31 373 817 €	37 422 462 €	104 708 255 €
	Evènements indésirables	121 063 €	359 912 €	685 096 €	922 533 €	1 029 070 €	3 117 675 €
	Soins de fin de vie	74 683 €	229 445 €	472 386 €	705 097 €	890 419 €	2 372 029 €
	Lignes ultérieures	279 588 €	898 772 €	1 812 462 €	2 620 064 €	3 134 199 €	8 745 085 €
	TF seul						
	Acquisition						
	Suivi additionnel	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Consommation de ressources	39 903 363 €	32 005 079 €	18 802 012 €	8 307 903 €	3 578 511 €	102 596 867 €
	Evènements indésirables	726 897 €	560 433 €	321 074 €	139 315 €	59 741 €	1 807 459 €
	Soins de fin de vie	800 231 €	649 805 €	436 106 €	203 092 €	89 677 €	2 178 911 €

Procédures invasives	3 105 087 €	2 562 085 €	1 513 268 €	670 882 €	288 737 €	8 140 059 €
TOTAL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ 614 295 €

Tableau 77 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de mavacamten évalué dans la prise en charge de la CMHo  
- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IB lié aux coûts de suivi additionnel	2 150 025 €	4 470 646 €	6 286 705 €	5 000 997 €	2 655 140 €	20 563 513 €
IB lié aux coûts de consommation de ressources	-1 572 517 €	-4 933 069 €	-9 589 432 €	-12 698 538 €	-13 510 470 €	-42 304 026 €
IB lié aux coûts d'évènements indésirables	31 222 €	84 503 €	151 005 €	188 644 €	197 989 €	653 363 €
IB lié aux coûts des soins de fin de vie	-24 222 €	-90 105 €	-257 823 €	-389 728 €	-456 592 €	-1 218 470 €
IB lié aux coûts des procédures invasives	-104 187 €	-361 421 €	-712 192 €	-948 527 €	-1 008 136 €	-3 134 462 €
IB total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IB cumulé	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-



Figure 29 : Impact budgétaire total et par poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

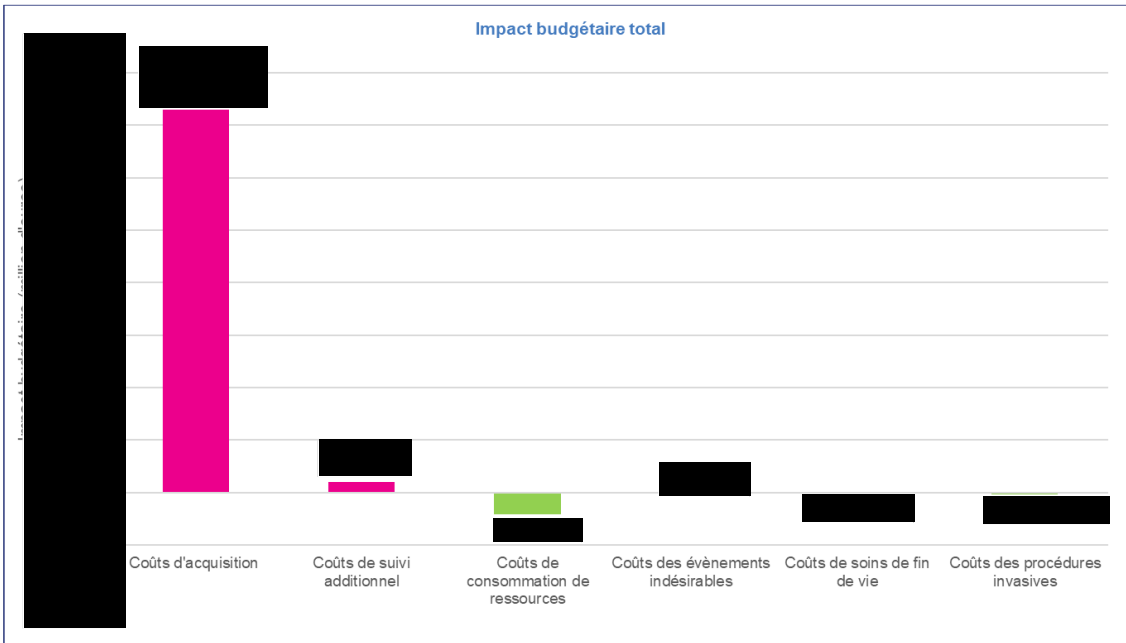
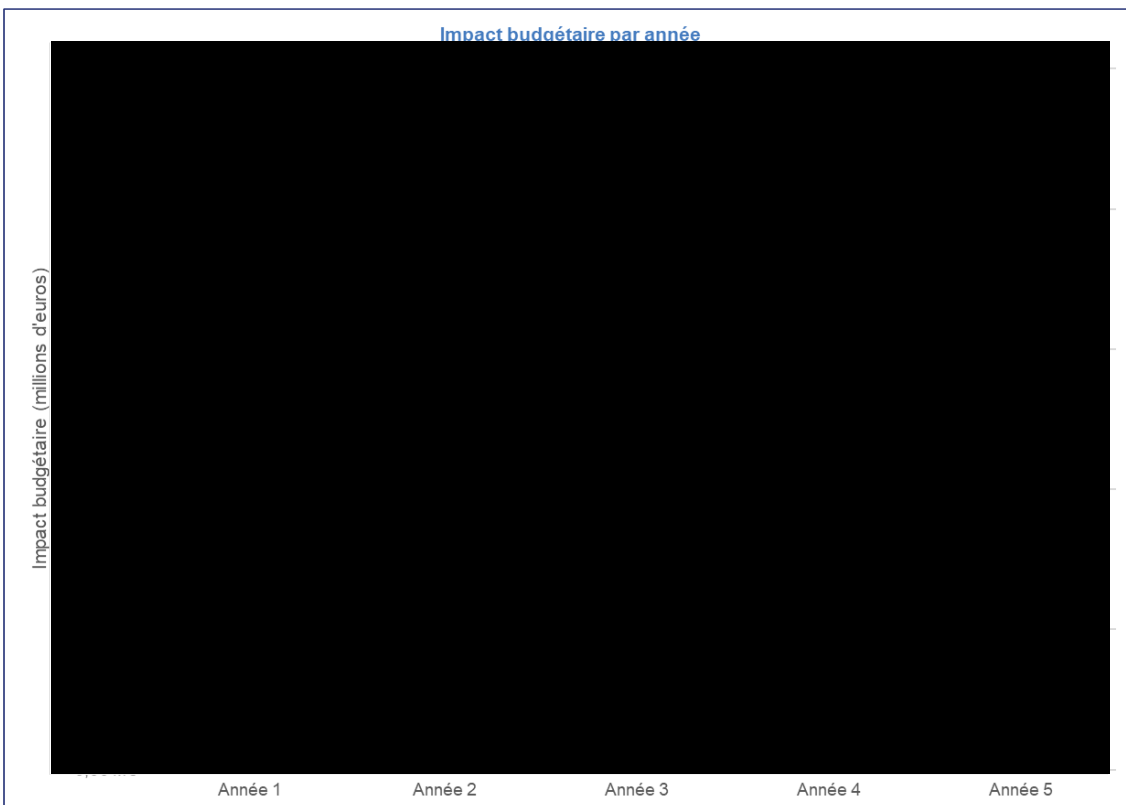


Figure 30 : Impact budgétaire total par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024



### 5.3.3. Analyse de sensibilité déterministe

Figure 31 : Analyse de sensibilité déterministe de l'analyse de référence : Diagramme en tornade - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

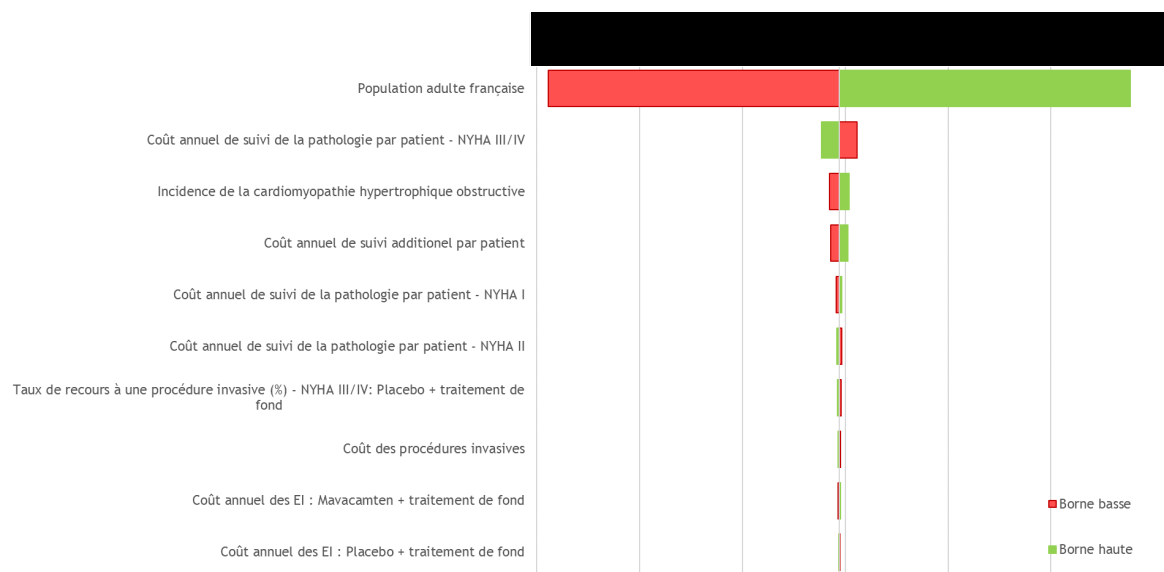


Tableau 78 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

Paramètre	Valeur de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Résultat borne basse	Résultat borne haute	Variation à la baisse	Variation à la hausse
<b>Analyse de référence</b>	██████████ €						
<b>Population adulte française</b>	53 700 000	48 330 000	59 070 000	██████████	██████████ €	- 20,00 %	20,00 %
<b>Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA III/IV</b>	6 410	5 769	7 051	██████████	██████████ €	1,22 %	-1,22 %
<b>Incidence de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive</b>	3,7 %	3,3 %	4,1 %	██████████	██████████	- 0,68 %	0,68 %
<b>Coût annuel de suivi additionnel par patient</b>	1 054 €	949 €	1 160 €	██████████	██████████ €	- 0,58 %	0,58 %
<b>Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA I</b>	639 €	575 €	703 €	██████████	██████████ €	- 0,19 %	0,19 %
<b>Coût annuel de suivi de la pathologie par patient - NYHA II</b>	1 764 €	1 588 €	1 940 €	██████████	██████████	0,16 %	-0,16 %

Taux de recours à une procédure invasive (%) - NYHA III/IV	4,3 %	3,9 %	4,7 %	█	█ €	0,14 %	-0,14 %
Coût des procédures invasives	10 956 €	9 860 €	12 052 €	█	█	0,09 %	-0,09 %
Coût annuel des EI : Mavacamten + traitement de fond	59 €	53 €	65 €	█	█ €	-0,07 %	0,07 %
Coût annuel des EI : Traitement de fond seul	44 €	40 €	48 €	█	█	0,05 %	-0,05 %

### 5.3.4. Analyses en scénario

Tableau 79 : Synthèse des analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024

	N°	Impact budgétaire	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence		█ €	
Prix mavacamten █ %	#1	█ €	█ %
Prix mavacamten █ %	#2	█ €	█ %
Prix mavacamten █ %	#3	█ €	█ %
Part de marché mavacamten cohortes incidentes █ %	#4	█ €	1,1 %
Parts de marché mavacamten cohortes incidentes █ %	#5	█ €	-1,1 %
Parts de marché mavacamten cohortes prévalentes █ %	#6	█ €	3,7 %
Parts de marché mavacamten cohortes prévalentes █ %	#7	█	-4,3 %
Arrêt de traitement à 30 semaines pour 75 % patients stables	#8	█ €	9 %
Arrêt de traitement à 30 semaines pour 50 % patients stables	#9	█ €	18 %
Absence d'arrêt de traitement à long terme pour manque de réponse	#10	█ €	2,2 %
NYHA III/IV 100 % / 0 %	#11	█ €	0,3 %
NYHA III/IV 90 % / 10 %	#12	█ €	-0,5 %
NYHA III/IV 80 % / 20 %	#13	█ €	-1,3 %

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	93
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	94

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 21/07/2023 puis actualisé le 15/01/2024) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 21/07/2023 puis actualisé le 15/01/2024);
- Version électronique du modèle économique au format Excel (dépôt le 21/07/2023 puis actualisé le 15/01/2024)
- Rapport technique de l'impact budgétaire (dépôt le 21/07/2023 puis actualisé le 15/01/2024) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 21/07/2023 puis actualisé le 15/01/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 29/12/2023 et reçues le 15/01/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 15/01/2024.

L'échange technique est à l'initiative du Service Évaluation des Médicaments et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'analyse de l'efficience et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les questions développées invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées, et d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Les rapports techniques, les modèles et les références bibliographiques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

### Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le Tableau 1.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

#### Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
<b>Horizon temporel vie entière</b>	Privilégier un horizon temporel plus court	Q3
<b>Comparateurs exclus et traitements ultérieurs</b>	Justifier le choix d'exclure les procédures invasives et de les intégrer uniquement comme traitements ultérieurs	Q6 Q23 Q24
<b>Intégration des données de l'étude EXPLORER-LTE</b>	Intégrer ces données uniquement dans une analyse de sensibilité en scénario détaillée	Q11 Q12 Q15 Q16
<b>Arrêt de traitement</b>	Clarifier et justifier les choix et hypothèses relatifs aux arrêts de traitement	Q22
<b>Scores d'utilité</b>	Clarifier et justifier les choix, les hypothèses et les méthodes relatives à l'estimation des scores d'utilité	Q25 à Q32

---

## GENERAL

1. Pouvez-vous respecter la structure initialement proposée par la HAS du rapport technique et notamment présenter la section « Gestion de la dimension temporelle » dans la partie modélisation et non dans la section « Choix structurants » ?
2. Pouvez-vous vérifier les renvois des tableaux et des figures (codes de champs) et mettre à jour les références bibliographiques dans les rapports techniques ?

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

### Objectif

3. Pouvez-vous discuter et justifier l'objectif restreint de l'analyse d'efficacité au regard de l'indication de l'AMM ?

*Explication : L'indication de l'AMM ne mentionne pas l'association du mavacamten au traitement de fond, contrairement à l'indication revendiquée au remboursement. Des éléments de clarifications sont attendues pour justifier cette différence observée.*

4. Il est attendu une reformulation de l'objectif ne précisant pas l'inclusion du placebo, afin d'être davantage cohérent avec la pratique clinique attendue en vie réelle.

*Explication : Il s'agit principalement d'une remarque liée à la formulation de l'objectif, aucune incidence sur l'analyse présentée dans le dossier n'est attendue sur ce point.*

### Horizon temporel

5. Sauf argumentation convaincante, il est attendu un horizon temporel plus court en analyse de référence, compte-tenu notamment de l'espérance de vie moyenne de la population générale, de l'âge moyen de la population simulée et du surrisque de mortalité dans la pathologie. Davantage d'analyses de sensibilité en scénarios explorant d'autres horizons temporels sont également attendues.

### Comparateurs

6. Concernant le choix des comparateurs retenus dans l'analyse, pouvez-vous :
  - a. présenter les éléments justificatifs par molécules (retenues ou exclues) et non uniquement par classes thérapeutiques, en précisant celles utilisées dans le cadre de leur AMM ?
  - b. justifier l'exclusion du disopyramide, compte-tenu de son utilisation dans la pratique clinique courante et de son inclusion dans les dernières recommandations internationales ?
  - c. documenter la proportion de patients de l'indication de mavacamten qui pourraient être éligibles à une procédure invasive en se fondant sur les critères d'éligibilité de ces procédures et les données épidémiologiques existantes ?
  - d. justifier davantage l'exclusion des procédures invasives ?

*Explication : contrairement à ce qui est annoncé en section 4.7.3.3., il semblerait qu'une partie de l'indication de mavacamten couvre l'indication des procédures invasives (patients de la classe NYHA III) et que le disopyramide soit préconisé dans les recommandations internationales. Par conséquent des éléments supplémentaires de justification sont attendus, dont notamment la disponibilité des données et la faisabilité d'une comparaison indirecte.*

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

7. Concernant la proportion de patients ne recevant pas de traitement de fond, pouvez-vous discuter :
  - a. l'impact sur l'efficacité modélisée, compte-tenu de la population revendiquée au remboursement ?
  - b. l'impact sur les résultats des différences observées entre les proportions de patients recevant un traitement de fond dans les deux bras de l'essai ?

Des analyses de sensibilité permettant l'exploration de l'incertitude liée à ce choix sont attendues.

### Choix et structure du modèle

8. Concernant le choix de regrouper les classes NYHA III et NYHA IV dans un même état de santé et au-delà de l'argument de faibles effectifs de patients dans les classes NYHA III et NYHA IV, pouvez-vous :
  - a. justifier davantage ce choix ?
  - b. discuter et explorer l'incertitude associée à ce choix notamment en présentant davantage d'analyses de sensibilité dont (1) une analyse de sensibilité en scénario explorant l'hétérogénéité des patients constituant cet état agrégé et (2) un scénario d'analyse de sensibilité « extrême » faisant varier à la hausse la proportion de patient dans la classe NYHA IV ?
  - c. discuter davantage l'impact attendu de ce choix sur les résultats, à titre d'exemple sur l'évolution des patients modélisée et la prise en charge des patients après échec du traitement ?

### Gestion de la dimension temporelle

9. En ce qui concerne le choix d'appliquer une extrapolation des données d'efficacité et une progression naturelle de maladie à des points temporels différents pour les deux bras de traitement, pouvez-vous :
  - a. justifier le choix d'appliquer une extrapolation des données d'efficacité et une progression naturelle de maladie à des points temporels différents pour les deux bras de traitement ?
  - b. discuter les limites de cette approche et son impact sur les résultats du modèle ?
10. Concernant l'hypothèse de l'effet traitement à long terme, pouvez-vous présenter l'étude Maron et al. (2016), analyser et discuter la comparabilité des patients de cette étude à la population simulée dans le modèle ?

### Intégration des données cliniques

11. Sauf argumentation robuste et convaincante méthodologiquement, il est attendu de ne pas retenir les données de l'étude EXPLORER-LTE en analyse de référence et de les intégrer dans une analyse de sensibilité en scénario détaillée, ou pour la validation. Par ailleurs, si ces données sont intégrées en analyse de sensibilité en scénario, pouvez-vous :
  - a. clarifier si les données intégrées à la semaine 30 du modèle dans le bras mavacamten sont issues de l'étude EXPLORER-LTE dès l'inclusion (correspond aux données de T0



- à T120 de l'étude – figure 10) ou à partir de la semaine 30 (correspond à la période entre T30 et T120 de l'étude – figure 11) ?
- b. comparer les caractéristiques des patients de l'essai EXPLORER-HCM avec ceux des patients de l'essai EXPLORER-LTE et discuter de la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par l'utilisation de l'essai EXPLORER-LTE ?
  - c. explorer l'incertitude liée au recours des données de l'étude EXPLORER-LTE et discuter l'impact sur les résultats de l'analyse, compte-tenu du caractère exploratoire de ces dernières ? Il est, notamment, attendu une discussion sur l'impact sur les résultats de l'intégration, dans le bras unique mavacamten, de profils de patients différents au regard des deux bras de traitement initial, dans l'essai EXPLORER-HCM.

*Explication : l'intégration de données exploratoires de l'étude EXPLORER-LTE semble être source d'une forte incertitude en analyse de référence. En effet, l'ensemble des patients de l'essai EXPLORER-HCM ne participant pas à l'essai EXPLORER-LTE, sa mobilisation peut s'apparenter à la mobilisation de données externes.*

12. Sauf argumentation robuste et convaincante méthodologiquement, il est attendu de ne pas retenir les données d'efficacité de la semaine 30 à la semaine 46 dans le bras placebo en analyse de référence. Si ces données sont intégrées dans une analyse de sensibilité en scénario détaillée, pouvez-vous :
  - a. présenter les données d'efficacité intégrées dans le modèle ?
  - b. discuter l'impact de cette intégration sur les résultats, compte-tenu d'un suivi non prévu au protocole, qui limite la pertinence de ces données ?

### **Probabilités de transition**

13. Une description de toutes les étapes de l'approche de gestion des données manquantes liée au calcul de certaines probabilités de transition est attendue (description, potentielles méthodes d'imputation et analyses de sensibilité). Pouvez-vous fournir une annexe détaillant ces éléments ?
14. Pouvez-vous discuter l'impact des faibles effectifs associés aux calculs de certaines probabilités de transition sur la robustesse des estimations et sur les résultats du modèle ?

*Explication : à titre d'exemple, certaines probabilités de transition reposent sur des effectifs inférieurs à 10 patients.*

15. Sauf argumentation convaincante et en lien avec la question 11, il est attendu de ne pas retenir les données de l'étude EXPLORER-LTE en analyse de référence. Toutefois, si ces données sont intégrées dans une analyse de sensibilité en scénario détaillée, il est attendu des éléments de clarification quant à l'estimation des probabilités de transition de la semaine 30 à 118. En conséquence, pouvez-vous :
  - a. détailler la méthode utilisée pour convertir les matrices de transition observées dans l'essai EXPLORER-LTE en matrice de 4 semaines ?
  - b. justifier l'apport d'une matrice supplémentaire de transition au cycle 30 à 32 au regard d'une matrice unique proposée pour les cycles 15 à 29 ? Cette matrice ne semble pas conservatrice.
  - c. justifier la matrice de transition du cycle 30 à 32 au regard du nombre très faible de patients encore dans l'essai, plus particulièrement dans l'état NYHA III/IV (N=0). Une

discussion sur la robustesse de ces données est attendue et une non-intégration de ces données pourrait être envisagée.

16. En lien avec la question 11 et la question 15 sur la non-utilisation des données de l'étude EXPLORER-LTE en analyse de référence et sur leur potentielle intégration dans une analyse de scénario détaillée, des éléments de justification sont attendus quant au choix de ne pas appliquer de progression naturelle de la maladie pour les patients du bras placebo de la semaine 46 à 118. Une discussion de l'impact de ce choix sur les résultats est également attendue.
17. Lors de l'estimation des probabilités de transition associées à la progression naturelle de la pathologie, pouvez-vous :
  - a. présenter les probabilités de transition intégrées dans les scénarios F1 et F2 ?
  - b. expliciter la formule de probabilité de transition finale d'une classe NYHA à une autre à partir du registre REMY (Puscas et al. 2023) et présenter le détail des calculs ?
18. Concernant l'estimation des probabilités de transition vers l'état de santé décès, pouvez-vous :
  - a. discuter la comparabilité des données externes mobilisées pour estimer la mortalité (Wang et al. 2023 et Wu et al. 2022) à la population simulée dans le modèle ?
  - b. clarifier la méthode utilisée pour estimer la mortalité à partir des données externes (Wu et al. 2022 et Wang et al. 2023) ?
  - c. justifier le choix d'appliquer un taux de mortalité identique à la population générale chez les patients de la NYHA I et explorer l'incertitude autour de ce choix ?

## Événements intercurrents

### Événements indésirables

19. Pouvez-vous clarifier si la fréquence de survenue des EI intégrés dans le modèle permet de tenir compte de la récurrence des EI pour un même patient ?
20. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte les événements indésirables (EI) ?

### Durée de traitement

21. Pouvez-vous discuter et justifier la durée de traitement moyenne modélisée au regard de la pratique clinique attendue ?

### Arrêt de traitement

22. Concernant les arrêts de traitement du mavacamten, pouvez-vous :
  - a. justifier le choix de définir deux types d'arrêt de traitement, liés à la survenue d'EI ou pour absence de réponse, notamment au regard du profil de tolérance et de l'efficacité du produit attendus ?
  - b. présenter la proportion de patients ayant arrêté le traitement par mavacamten simulée dans le modèle à différents points temporels et graphiquement ?
  - c. présenter les proportions de patients ayant arrêté le traitement par mavacamten pour EI et dans l'étude EXPLORER-LTE ainsi que les données cliniques intégrées dans le modèle pour les deux types d'arrêt de traitement ?

- d. confirmer que 100% et 63,5% des patients arrêtent le traitement par mavacamten dans respectivement l'état de santé NYHA III/IV et l'état de santé NYHA II à la semaine 30 pour absence de réponse ?
- e. discuter la proportion de patients arrêtant le traitement mavacamten pour absence de réponse, notamment au regard de l'efficacité revendiquée du produit ?
- f. présenter davantage d'analyses de sensibilité en scénario pour explorer l'incertitude autour de la modélisation des arrêts de traitement de mavacamten ?

#### Traitements ultérieurs

23. En lien avec la question 8 portant sur la structure du modèle, pouvez-vous discuter le choix de ne pas retenir un modèle de séquences de traitement fondé sur le changement de traitement (switch) ?
24. Concernant les procédures invasives, pouvez-vous :
- a. développer le calcul de l'estimation du taux annuel du recours aux procédures invasives ?
  - b. justifier le choix de ne pas considérer systématiquement un traitement par procédure invasives après un échec du traitement au regard de la prise en charge en pratique clinique ?
  - c. clarifier les procédures invasives modélisées et justifier le choix de ne pas retenir d'autres procédures invasives telles que la chirurgie mitrale et d'implantation de pace-maker et d'un défibrillateur cardiaque ?
  - d. justifier l'absence de traitement par procédure invasive d'une part dans l'état de santé NYHA II, compte-tenu de la disponibilité de données et d'autre part après traitement par mavacamten ?
  - e. discuter l'impact du regroupement des classes NYHA III/IV dans un même état de santé sur la modélisation des procédures invasives dans les lignes ultérieures ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

De manière générale, des éléments d'explications complémentaires et de documentation sont attendus dans la version du rapport mis à jour.

25. Pouvez-vous justifier et expliciter le choix du modèle utilisé pour estimer les scores d'utilité et les covariables retenues ? Une annexe technique complémentaire est attendue.

*Explication : le choix du modèle approprié doit notamment reposer sur les éléments suivants : la pertinence clinique, la significativité des variables, la plausibilité des estimations et les indicateurs relatifs à la qualité d'ajustement des régressions.*

26. Une méthode de sélection des covariables (dite Forward-Backward stepwise approach) dans un modèle de régression multivariée a été choisie :
- a. Pouvez-vous vérifier le nom de la méthode utilisée ?
  - b. En lien avec la question 25, le choix des facteurs ou des covariables dans un modèle estimant les scores d'utilité ne doit pas reposer exclusivement sur un choix purement statistique et une argumentation clinique justifiant ce choix est attendue.

*Explication : La synthèse actuelle proposée dans le tableau 51 (page 90 du rapport technique) fondée exclusivement sur les indicateurs d'ajustement ne permet pas d'appréhender le choix et la plausibilité des 15 spécifications de modèles comparées.*

- c. La description des limites de cette approche de sélection statistique et son impact sur l'estimation des scores d'utilité sont attendus.
27. Une explication et une justification de la modélisation de score d'utilité indépendamment du bras de traitement est attendue.
28. Dans le rapport technique (page 76,) il est mentionné « par ailleurs, l'évaluation de la qualité de vie n'a rapporté qu'une seule observation sur un patient de la classe NYHA IV ». Aussi, il est attendu :
- a. Une discussion de l'impact de cette absence de données de qualité de vie sur l'estimation et la plausibilité du score associé à l'état regroupant les classes NYHA III et IV.
  - b. Une description de l'option qui a été préconisée pour pallier en partie cette incertitude et la réalisation d'analyses de sensibilité en scénarios appropriés.
29. Pouvez-vous expliciter à quoi correspond la variable « indicateurs binaires pour la classe NYHA » ?
30. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique des scores d'utilité estimés au regard de leurs valeurs élevées en comparaison avec ceux de la population générale française ?
31. Pouvez-vous vérifier et discuter si la prise en compte des désutilités liés aux événements indésirables n'induit pas un double comptage dans l'estimation des scores d'utilité correspondant aux états de santé, compte-tenu du caractère chronique de la pathologie ?
32. En lien avec les questions 25, 26, 27, 28 et 30, pouvez-vous vérifier et discuter la pertinence de l'ajustement en fonction de l'âge réalisé dans la modélisation actuelle ? Le cas échéant, une mise à jour de choix dans le modèle est attendue.

---

## **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS**

33. Pouvez-vous présenter la posologie moyenne du mavacamten retenue en analyse de référence et justifier les coûts par cycle intégrés dans le modèle, au regard notamment des conditionnements actuellement disponibles sur le marché en France ? Des analyses de sensibilité en scénario pourront être proposées pour explorer l'incertitude autour de ces paramètres.
34. Pouvez-vous clarifier la méthode de valorisation du coût d'acquisition du traitement de fond, en particulier, pouvez-vous :
- a. clarifier la posologie retenue pour le pindolol et la source de données permettant d'estimer la répartition entre les comprimés de 5 mg et de 15 mg ?
  - b. présenter le détail du coût d'acquisition du traitement de fond par molécules ?
  - c. expliciter la méthode de valorisation retenue pour les molécules utilisées en hors AMM ?
35. Pouvez-vous justifier le choix de la méthode d'identification des ressources consommées pour les coûts de suivis des patients non hospitalisés ?

*Explication : Un coût de suivi identique entre les patients hospitalisés et non hospitalisés est proposé (à l'exception des coûts de transports). Aucune source de données ne permet de corroborer cette*

*hypothèse d'équivalence entre le suivi des patients hospitalisés ou non. Il est attendu une description du parcours de soins des patients en ville et des éléments de justification quant à l'identification des ressources consommées chez ces patients.*

36. En lien avec les procédures invasives, pouvez-vous :
- justifier la prise en compte uniquement d'un recours à une alcoolisation septale ou à une myectomie ?
  - discuter l'impact de ce choix sur les coûts dans le modèle ?

---

## VALIDATION

37. Pouvez-vous présenter les données modélisées en les comparant aux données de l'étude EXPLORER-LTE pour le bras mavacamten, en ajoutant davantage de points temporels dans le tableau 86 (page 128) ?
38. Concernant l'exercice de validation externe, l'observatoire REMY ne peut être utilisé puisque des données issues de cette source sont utilisées dans l'incrémentation du modèle. Toutefois, ces données peuvent tout de même être présentées dans la section validation interne, compte-tenu de l'intérêt qu'elles présentent.

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

39. Le prix du mavacamten n'étant pas un paramètre du modèle, il n'est donc pas nécessaire de le faire varier dans les analyses de sensibilité déterministes univariées. Seule la variation du prix en analyses de sensibilité en scénario est attendue.
40. Concernant les analyses de sensibilités probabilistes présentées dans le tableau 91 (page 134) du rapport technique, pouvez-vous :
- fournir la description détaillée de ce que sous-tend « Maintien de l'intervalle [0 ; 1] » servant de justification récurrente pour le choix de la distribution des analyses de sensibilité probabilistes ?
  - donner les éléments de calcul justifiant le choix de la distribution statistique Dirichlet pour certains paramètres du modèle (ex. progression de la maladie) ?
41. Il est attendu (1) une intégration de la durée de traitement par mavacamten dans les analyses de sensibilité déterministes univariées et probabilistes ainsi que (2) une mise à jour des estimations correspondant à la courbe d'acceptabilité après inclusion de ce paramètre.

## PRESENTATION DES RESULTATS

42. Pouvez-vous discuter la différence de QALY et d'années de vie gagnées entre les deux bras de traitement par état de santé, notamment dans les états de santé NYHA II et NYHA III/VI ?

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

### **Horizon temporel**

43. Il est attendu une modification de l'année de départ de l'horizon temporel, considérant l'année 1 comme l'année de prise en charge en accès précoce. En effet, il est attendu que l'année de départ de l'analyse d'impact budgétaire corresponde à la première année de commercialisation du produit, hors du cadre des processus d'accès dérogatoire.

### **Population cible**

44. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas retenir les données épidémiologiques privilégiées dans l'avis de la Commission de Transparence ? Des modifications pourront être apportées sur ce point, en l'absence d'une argumentation robuste et convaincante. De plus, afin d'explorer l'incertitude liée à l'estimation de la population cible, des analyses de sensibilité en scénario faisant varier la population cible devront être présentées.
45. Concernant la projection de la population cible, pouvez-vous :
- justifier le choix de la source de données au regard des données épidémiologiques sur l'incidence de la maladie existante ?
  - présenter la source permettant l'estimation de la projection de la population cible (étude SNDS) ?
  - explicitement le calcul pour l'obtention des résultats des projections par année ?

### **Part de marché**

46. De manière générale, la description et les choix actuels considérés dans l'estimation des parts de marché ne sont pas clairs et ne semblent pas correspondre aux bonnes pratiques méthodologiques usuelles. Aussi, pouvez-vous :
- clarifier la nécessité de considérer deux sous-populations, d'un côté la population éligible et de l'autre la population non éligible constituée des patients ayant initié puis ayant arrêté mavacamten, au regard notamment de la forte proportion de patients ayant arrêté mavacamten et de l'efficacité attendue de ce produit en vie réelle ?
  - mettre à jour les éventuels calculs des parts de marché selon l'approche retenue ?
47. Pouvez-vous détailler les calculs de la population non éligible pour les années 3 à 5 (tableau 5) ?

*Explication : Le détail du calcul ne permet pas de retomber sur les mêmes résultats.*

48. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité en scénario faisant varier les parts de marché selon les différentes hypothèses de pénétration du produit sur le marché ?

### **Modèle**

49. Concernant les arrêts de traitements, il est attendu que les éléments de réponse apportés à la question 22 soient intégrés dans le rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire et adaptés à cette analyse. Par ailleurs, il est attendu davantage d'éléments de justifications quant au choix de considérer les arrêts de traitement au vu de la structure du modèle incident-prévalent.
50. Pouvez-vous mener des analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude liée aux arrêts de traitement de mavacamten ?

51. Pouvez-vous confirmer que les procédures invasives ne peuvent pas être appliquées pour les patients sous mavacamten ?

### **Coûts**

52. Pouvez-vous clarifier la méthode de valorisation des MPP 04 relatifs aux soins palliatifs ?

### **Analyse de sensibilité**

53. Concernant les analyses de sensibilité déterministes univariées, pouvez-vous :

- a. les présenter dans le rapport ainsi que les résultats de ces analyses ?
- b. privilégier les bornes d'intervalles de confiance à 95% aux bornes fixées arbitrairement lorsque qu'ils sont disponibles ? Par ailleurs, il est attendu une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle pour l'analyse de l'efficacité de mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	39
Figure 2 : Proportion de patients traités par mavacamten au cours de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	45
Figure 3 : Score d'utilité par bras de traitement et classe NYHA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	46
Figure 4 : Comparaison de la survie globale du bras traitement de fond seul simulée par le modèle avec la survie globale à 5 et 10 ans dans REMY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	50
Figure 5 : Répartition des patients par état de santé dans le bras mavacamten + traitement de fond - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	61
Figure 6 : Diagramme en Tornado présentant les 20 variations les plus importantes de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	65
Figure 7 : Diagramme en Tornado présentant les variations sur la durée de traitement liés aux paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	66
Figure 8 : Nuages de points des résultats de la PSA, analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	66
Figure 9 : Courbe d'acceptabilité – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	68
Figure 10 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec variation du prix de - 5 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	69
Figure 11 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de - 5 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	69
Figure 12 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec variation du prix de - 10 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	70
Figure 13 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de - 10 %- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	70
Figure 14 : Nuage de point de la PSA, variation de prix - 20 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	71
Figure 15 : Courbe d'acceptabilité, variation du prix de - 20 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	71
Figure 16 : Diagramme en Tornado, HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	72
Figure 17 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	72



Figure 18 : Courbe d'acceptabilité, HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	73
Figure 19 : Diagramme en Tornade, HT de 20 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	73
Figure 20 : Courbe d'acceptabilité, HT de 20 ans % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	74
Figure 21 : Diagramme en Tornade, HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	74
Figure 22 : Nuages de points, analyse de sensibilité avec HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	75
Figure 23 : Courbe d'acceptabilité, HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	75
Figure 24 : Structure du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	78
Figure 25 : Inclusion et suivi des patients par année de cohorte dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	79
Figure 26 : Dynamique des patients chaque année pour chaque cohorte- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	79
Figure 27 : Evolution de la part de la population rejointe de mavacamten dans la population totale et dans la population éligible (« Output » recalculé par le modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	81
Figure 28 : Méthode d'intégration des données pour le calcul des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	81
Figure 29 : Impact budgétaire total et par poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	89
Figure 30 : Impact budgétaire total par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	89
Figure 31 : Analyse de sensibilité déterministe de l'analyse de référence : Diagramme en tornade - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	90

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	35
Tableau 7 : Eléments justifiant l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse économique- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	37

Tableau 8 : Caractéristiques des patients de l'étude EXPLORER-HCM et de l'observatoire REMY à l'inclusion- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	38
Tableau 9 : Répartition de la cohorte au sein des différents états de santé à l'entrée du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	39
Tableau 10 : Période du modèle et sources de données intégrées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	39
Tableau 11 : Comparaison des sources de données pour modéliser la progression naturelle de la maladie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	40
Tableau 12 : Données de mortalité estimées dans les différentes sources envisagées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	40
Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques entre la population EXPLORER-HCM et l'étude de Wang et al. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	40
Tableau 14 : Matrices de transition – Cycle 2 (durée de 4 semaines - semaines 0 à 4) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	41
Tableau 15 : Matrices de transition – Cycle 3 (durée de 2 semaines - semaines 4 à 6) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	41
Tableau 16 : Matrices de transition – Cycle 4 (durée de 2 semaines - semaines 6 à 8) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	41
Tableau 17 : Matrices de transition – Cycle 5 (durée de 4 semaines - semaines 8 à 12) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	42
Tableau 18 : Matrices de transition – Cycle 6 (durée de 2 semaines - semaines 12 à 14) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	42
Tableau 19 : Matrices de transition – Cycle 7 (durée de 4 semaines - semaines 14 à 18) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	42
Tableau 20 : Matrices de transition – Cycle 8 (durée de 4 semaines - semaines 18 à 22) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	42
Tableau 21 : Matrices de transition – Cycle 9 (durée de 4 semaines - semaines 22 à 26) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	42
Tableau 22 : Matrices de transition – Cycle 10 (durée de 4 semaines - semaines 26 à 30) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	43
Tableau 23 : Données de progression naturelle de la pathologie provenant de l'observatoire REMY (durée de 4 semaines – à partir du cycle 31) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	43
Tableau 24 : Données intégrées dans le modèle pour estimer la mortalité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	43
Tableau 25 : Liste des EI et taux d'incidence (réurrence) associés par bras de traitement dans l'étude EXPLORER-HCM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	43
Tableau 26 : Proportions de patients s'améliorant et arrêtant mavacamten pour absence de réponse (semaine 30) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	44

Tableau 27 : Taux de recours annuel aux lignes ultérieures de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	45
Tableau 28 : Taux de réponse au questionnaire EQ-5D, pour chaque visite et chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	45
Tableau 29 : Statistiques descriptives des valeurs d'utilités, par bras de traitement et par visite - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	46
Tableau 30 : Valeurs d'utilité pondérées (EQ-5D-5L) par classe NYHA issue de EXPLORER-HCM – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	46
Tableau 31 : Hypothèses et analyses en scénario spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	46
Tableau 32. Synthèse des coûts du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	47
Tableau 33. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	49
Tableau 34 : Comparaison des données de EXPLORER-HCM aux données du modèle dans le bras Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	50
Tableau 35 : Comparaison des données de EXPLORER-HCM aux données du modèle dans le bras traitement de fond seul - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	50
Tableau 36 : Comparaison de la mortalité du bras traitement de fond seul simulée par le modèle et celle observé dans REMY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	51
Tableau 37 : Comparaison des données observées dans l'étude EXPLORER-LTE aux données du modèle pour le bras Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	51
Tableau 38. Validation croisée entre les publications médico-économiques - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	51
Tableau 39 : Comparaison des gains en santé de l'analyse d'efficience de mavacamten et de Desai et al. - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	52
Tableau 40 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	52
Tableau 41 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	54
Tableau 42 : Résultats actualisés des critères principaux de santé décomposés par état de santé, analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	60
Tableau 43 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	61
Tableau 44 : Résultats de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	62

Tableau 45 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	62
Tableau 46 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité : RCDR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	63
Tableau 47 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	64
Tableau 48 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	66
Tableau 49 : RDCR de la PSA – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	67
Tableau 49 : Durée moyenne de traitement estimée à partir de l'analyse probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	67
Tableau 51 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de - 5 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	68
Tableau 52 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de - 10 %- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	69
Tableau 53 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec variation de - 20 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	70
Tableau 54 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	71
Tableau 55 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 20 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	73
Tableau 56 : Résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix avec un HT de 15 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	74
Tableau 57 : Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB de CAMYZOS® - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	76
Tableau 58 : Projection de la population cible en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	77
Tableau 59 : Eléments justifiant l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse économique - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	77
Tableau 60 : Distribution des parts de marché sans l'introduction de mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	79
Tableau 61. Parts de marché de mavacamten entrées (« inputs ») dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	80
Tableau 62. Application des parts de marché de mavacamten entrées dans le modèle Excel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	80
Tableau 63 : Présentation des populations éligibles et non éligibles - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	80
Tableau 64. Part de la population rejointe de mavacamten dans la population totale et dans la population éligible - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	80

Tableau 65 : Synthèse des coûts du modèle d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	81
Tableau 66 : Proportions de patients dans les états de santé issues des traces de Markov du modèle d'efficacité –Mavacamten + TF - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 67 : Proportions de patients dans les états de santé issues des traces de Markov du modèle d'efficacité – TF seul - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 68 : Taux d'arrêt de traitement issus des traces de Markov du modèle d'efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 69 : Taux de mortalité issus des traces de Markov du modèle d'efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 70 : Durées moyennes de traitement exprimées en pourcentage d'année issus des traces de Markov du modèle d'efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 71 : Taux de recours annuel aux lignes ultérieures de traitement- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	83
Tableau 72 : Analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	84
Tableau 73 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	85
Tableau 74 : Situation SANS mavacamten - Population cible et rejointe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	86
Tableau 75 : Situation AVEC mavacamten - Population cible et rejointe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	86
Tableau 76 : Situations SANS et AVEC mavacamten - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	87
Tableau 77 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de mavacamten évalué dans la prise en charge de la CMHo - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	88
Tableau 78 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	90
Tableau 79 : Synthèse des analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Janvier 2024	91

# Références bibliographiques

---

1. Mirabel M. Consensus d'expert sur les maladies cardiaques héréditaires. Prise en charge de la Cardiomyopathie Hypertrophique. Cardiogen; 2016.
2. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 5;45(7):1076–80.
3. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. Heart Lung. 2002;31(4):262–70.
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22;76(25):e159–240.
5. Lakdawala et al. New York Heart Association Functional Class And Mortality In Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071916422002044>
6. protocole\_national\_de\_diagnostic\_et\_de\_soins\_cmh\_cardiogen\_n\_mansencal\_p\_charron.pdf [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole\\_national\\_de\\_diagnostic\\_et\\_de\\_soins\\_cmh\\_cardiogen\\_n\\_mansencal\\_p\\_charron.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_cmh_cardiogen_n_mansencal_p_charron.pdf)
7. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/39/2733/853385>
8. CT-18305\_ISORYTHM\_PIC\_REEV\_AvisDef\_CT18305.pdf [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18305\\_ISORYTHM\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18305.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18305_ISORYTHM_PIC_REEV_AvisDef_CT18305.pdf)
9. CT-18420\_RYTHMODAN\_PIC\_REEV\_AvisDef\_CT16311&18420.pdf [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18420\\_RYTHMODAN\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT16311&18420.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18420_RYTHMODAN_PIC_REEV_AvisDef_CT16311&18420.pdf)
10. Synthèse à destination du médecin traitant - Cardiomyopathie Hypertrophique [Internet]. 2021. Available from: [https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/synthese\\_mg\\_cardiomyopathie\\_hypertrophique.pdf](https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/synthese_mg_cardiomyopathie_hypertrophique.pdf)
11. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608?login=false>
12. Angéline F. CAMZYOS 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg,. 2023;
13. Registre REMY - Observatoire des cardiomyopathies hypertrophiques en France. Société Française de Cardiologie; 2022.
14. Charron P. Clinical burden of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: insights from a nationwide study in France. 2023.
15. Wang et al. Cardiovascular outcomes by New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (upated Humideca). 2023;



16. Wang Y, Gao W, Han X, Jiang J, Sandler B, Li X, et al. Cardiovascular outcomes by time-varying New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective cohort study. *J Med Econ*. 2023;26(1):1495–506.
17. ICER [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. ICER Publishes Evidence Report on Mavacamten for Hypertrophic Cardiomyopathy. Available from: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-evidence-report-on-mavacamten-for-hypertrophic-cardiomyopathy/>
18. Desai N, Xie J, Wang Y, Sutton MB, Whang J, Fine JT, et al. Projecting the Long-term Clinical Value of Mavacamten for the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States: An Assessment of Net Health Benefit. *Clin Ther*. 2022 Jan;44(1):52-66.e2.
19. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020 Apr;38(4):413-425. doi: 10.1007/s40273-019-00876-4. PMID: 31912325; PMCID: PMC7080328.
20. Gautier L, Azzi J, Saba G, Bonnelye G, de Pouvourville G. Population norms in France with EQ-5D-5L: health states, value indexes, and VAS. *Eur J Health Econ*. 2023 Dec;24(9):1517–30.
21. sapien3\_9022021\_avis\_economique\_vf2.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 20]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/sapien3\\_9022021\\_avis\\_economique\\_vf2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/sapien3_9022021_avis_economique_vf2.pdf)
22. CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health [Internet]. [cited 2023 Feb 21]. Available from: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>
23. Scansanté, ATIH. Etude nationale des coûts 2019.
24. Registre REMY. 2022 Juin.
25. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. Noninvasive assessment after oral administration - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Aug 31]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000291498890269X>
26. TCT-688 Comparison of the long-term results of ASA and surgical myoectomy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy | Journal of the American College of Cardiology [Internet]. [cited 2022 Aug 31]. Available from: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2017.09.641>
27. Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Mar 29;67(12):1399–409.
28. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>
29. Poulalhon C. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies [Internet]. 2017. Available from: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/31/pdf/2017\\_31\\_2.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/31/pdf/2017_31_2.pdf)
30. ICER [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. ICER Publishes Evidence Report on Mavacamten for Hypertrophic Cardiomyopathy. Available from: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-evidence-report-on-mavacamten-for-hypertrophic-cardiomyopathy/>
31. Desai N, Xie J, Wang Y, Sutton MB, Whang J, Fine JT, et al. Projecting the Long-term Clinical Value of Mavacamten for the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States: An Assessment of Net Health Benefit. *Clinical Therapeutics*. 2022 Jan 1;44(1):52-66.e2.

32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 May 23]. ALD n° 5 - Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_839748/fr/ald-n-5-troubles-du-rythme-ventriculaire-graves-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_839748/fr/ald-n-5-troubles-du-rythme-ventriculaire-graves-chroniques)
33. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.



# Abréviations et acronymes

---

<b>ACB</b>	Analyse Coût Bénéfice
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACE</b>	Analyse Coût Efficacité
<b>ACU</b>	Analyse Coût Utilité
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AIC</b>	Akaike Information Criteria
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>ALD</b>	Affection Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMO</b>	Assurance Maladie Obligatoire
<b>APE</b>	Activité Principale Exercée
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>ASD</b>	Analyse de Sensibilité Déterministe
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ASP</b>	Analyse de Sensibilité Probabiliste
<b>ATIH</b>	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
<b>AV</b>	Année de vie
<b>AVG</b>	Années de Vie Gagnées
<b>BDM-IT</b>	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCVG</b>	Chambre de Chasse du Ventricule Gauche
<b>CEESP</b>	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
<b>CIM-10</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CMHo</b>	Cardiomyopathie Hypertrophique Obstructive
<b>CPET</b>	Cardiopulmonary Exercise Testing
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>CSR</b>	Clinical Study Report
<b>CSS</b>	Score Clinique Résumé
<b>DAI</b>	Défibrillateur Automatique Implantable
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DGF</b>	Dotation Globale
<b>DMT</b>	Dose Maximale Tolérée
<b>ECG</b>	Echocardiogramme
<b>EHPAD</b>	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
<b>EI</b>	Evenement indésirable

<b>EIIP</b>	Evénement Indésirable d'Intérêt Particulier
<b>ENCC</b>	Etudes Nationales de Coûts à Méthodologie Commune
<b>ERE</b>	Erreur Relative Echantillon
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ETT</b>	échocardiographie transthoracique
<b>FCE</b>	formulaire de consentement éclairé
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FEVG</b>	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
<b>GHM</b>	Groupe Homogène de Malade
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>GHT</b>	Groupement hospitalier de Territoire
<b>GME</b>	Groupe Médico-Economique
<b>HAD</b>	Hospitalisation A Domicile
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCMSQ</b>	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>ICER</b>	Institute for Clinical and Economic Review
<b>IM</b>	Infarctus du Myocarde
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INESS</b>	Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
<b>INSEE</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>IPC</b>	Indice des Prix à la Consommation
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ITT</b>	Intention de Traiter
<b>IV</b>	Intra-Veineuse
<b>KCCQ</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
<b>KM</b>	Kaplan Meier
<b>LEM</b>	Linéaires à Effets Mixtes
<b>LVOT</b>	Left Ventricular Outflow Tract
<b>MCO</b>	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
<b>MEDLINE</b>	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
<b>MG</b>	Médecin généraliste
<b>MPA</b>	Mode de prise en charge associée
<b>MPP</b>	Mode de prise en charge principal
<b>NA</b>	Non applicable
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence

<b>NR</b>	Non reporté
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OQN</b>	Objectif quantifié national
<b>PBAC</b>	Agence d'évaluation d'Australie
<b>PFHT</b>	Prix fabricant hors taxe
<b>PICOS</b>	Patient, Intervention, Comparateur, Outcome, Study design
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PNDS</b>	Protocole national de diagnostic et de soins
<b>PPTTC</b>	Prix public toutes taxes comprises
<b>PREM</b>	Patient reported experience measures
<b>PRO</b>	Patient reported outcomes
<b>PROM</b>	Patient reported outcomes measures
<b>PSA</b>	Analyse de sensibilité probabiliste
<b>PSPH</b>	Service public hospitalier
<b>QALY</b>	Quality adjusted life years
<b>QT</b>	Intervalle ondes Q et T
<b>RALFSS</b>	Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques produits
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût résultats
<b>REMY</b>	REcherche clinique sur les cardioMYopathies hypertrophique
<b>RIHN</b>	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
<b>RMS</b>	Rapport de mortalité standardisé
<b>SD</b>	Standart deviation
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>SLR</b>	Revue systématique de la littérature
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SNDS</b>	Système National des Données de Santé
<b>SPF</b>	Santé publique France
<b>SRT</b>	Procédures invasives
<b>SSR</b>	Soins de suite et réadaptation
<b>TEP</b>	Tomographie à emission de positons
<b>TF</b>	Traitement de fond
<b>TFR</b>	Tarif forfaitaire de responsabilité
<b>USA</b>	Etats-Unis

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

