

LE MÉDICAMENT DU MOIS

MAVACAMTEN (CAMZYOS®) :

PREMIER INHIBITEUR RÉVERSIBLE DE L'ATP-ASE DE LA MYOSINE POUR LE TRAITEMENT DES CARDIOMYOPATHIES HYPERTROPHIQUES OBSTRUCTIVES

LANCELLOTTI P (1, 2), DE MARNEFFE N (2), SCHEEN AJ (3)

RÉSUMÉ : Le mavacamten (Camzyos®) est un modulateur de la myosine qui diminue les interactions entre la myosine et l'actine. En effet, celles-ci sont trop activées dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), source de contractilité ventriculaire exagérée, de déperdition énergétique et de troubles de la fonction diastolique (relaxation). Le mavacamten est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA 2022) et l'European Medication Agency (EMA 2023) pour le traitement de la CMH obstructive (CMHO) symptomatique (classe NYHA II ou III) chez les patients adultes. Il n'est pas encore remboursé en Belgique. Les études pivots de son développement clinique ont montré que le mavacamten réduit le gradient intraventriculaire, améliore la capacité fonctionnelle et diminue les symptômes. Il semble aussi représenter une alternative innovante à la réduction septale. Le mavacamten est généralement très bien toléré, sachant que, par son mécanisme d'action, il entraîne une diminution dose-dépendante et réversible de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui devra donc être surveillée étroitement. Sa bonne tolérance et son efficacité semblent se maintenir au cours du temps. En conséquence, les récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2023) à propos des cardiomyopathies recommandent déjà le mavacamten dans l'arsenal pharmacologique de la prise en charge des CMHO.

MOTS-CLÉS : *Cardiomyopathie hypertrophique - Obstruction dynamique - Traitement - Mavacamten - Modulateur de la myosine*

MAVACAMTEN (CAMZYOS®) : FIRST MYOSIN MODULATOR FOR OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY TREATMENT

SUMMARY : Mavacamten (Camzyos®) is a myosin modulator which reduces the interactions between myosin and actin. These are overly activated in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), a source of exaggerated ventricular contractility, energy loss, and impairment of diastolic function (relaxation). The Food and Drug Administration (FDA) and the European Medication Agency (EMA) approved mavacamten for the treatment of symptomatic obstructive HCM (NYHA class II or III) in adult patients in 2022 and 2023, respectively. The medication is not yet reimbursed in Belgium. As seen in its clinical development studies, mavacamten reduces the intraventricular gradient, improves functional capacity and reduces symptoms. It also seems to be an innovative alternative to septal reduction. Mavacamten is usually very well tolerated knowing that, through its mechanism of action, it causes a dose-dependent and reversible reduction in left ventricular ejection fraction, which must therefore be closely monitored. The good tolerance and the effectiveness of mavacamten seem to be maintained over time. Consequently, the recent European Society of Cardiology Updated Guidelines on cardiomyopathy (ESC 09/2023) already recommend mavacamten in the pharmacological management of obstructive HCM.

KEYWORDS : *Hypertrophic cardiomyopathy - Dynamic obstruction - Treatment - Mavacamten - Myosin modulator*

INTRODUCTION

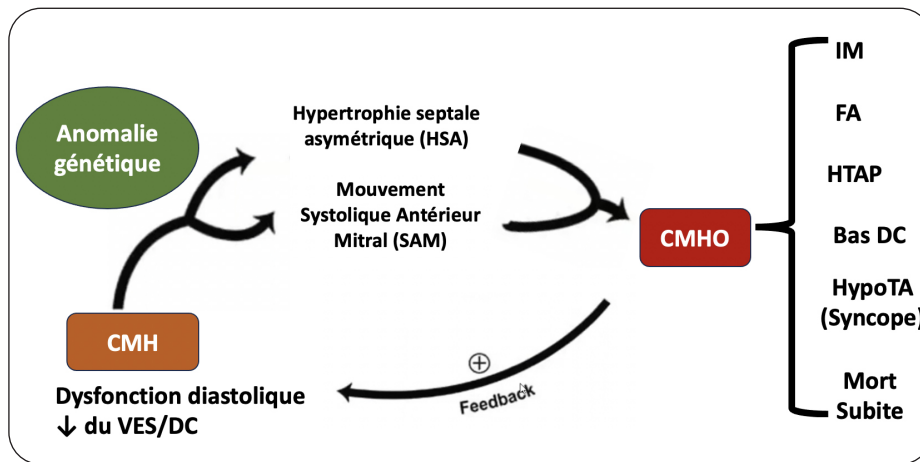
La cardiomyopathie hypertrophique (CMH), dite aussi sarcomérique, est une maladie du myocarde fréquemment héréditaire à transmission autosomale dominante et à pénétrance variable (1). Elle est causée par des mutations dans l'un des gènes du sarcomère (MYBPC3 (protéine C cardiaque), MYH7 (chaîne lourde myosine bêta), TNNT2 (troponine T)). Sa prévalence est estimée à 1/200 à 1/500 dans la population générale (2).

La pathophysiologie de la CMH est complexe, avec une présentation clinique variable selon le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche, de dysfonction diastolique, d'insuffisance mitrale et d'obstruction dynamique intraventriculaire (3). L'obstruction sous-aortique (CMHO) joue un rôle délétère majeur dans la CMH avec, pour conséquences, l'aggravation progressive de la maladie, l'apparition de dyspnée, d'insuffisance cardiaque ou d'angor, et l'augmentation du risque d'arythmie et de mort subite (Figure 1) (4). Elle est présente au repos (30 % des patients CMH) ou est démasquée après test de provocation (30 % des patients CMH) (5).

La prise en charge de la CMHO symptomatique a fait l'objet d'une mise à jour dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2023) (6), comme déjà discuté dans la revue (7). Elle se base sur la prescription de médicaments effi-

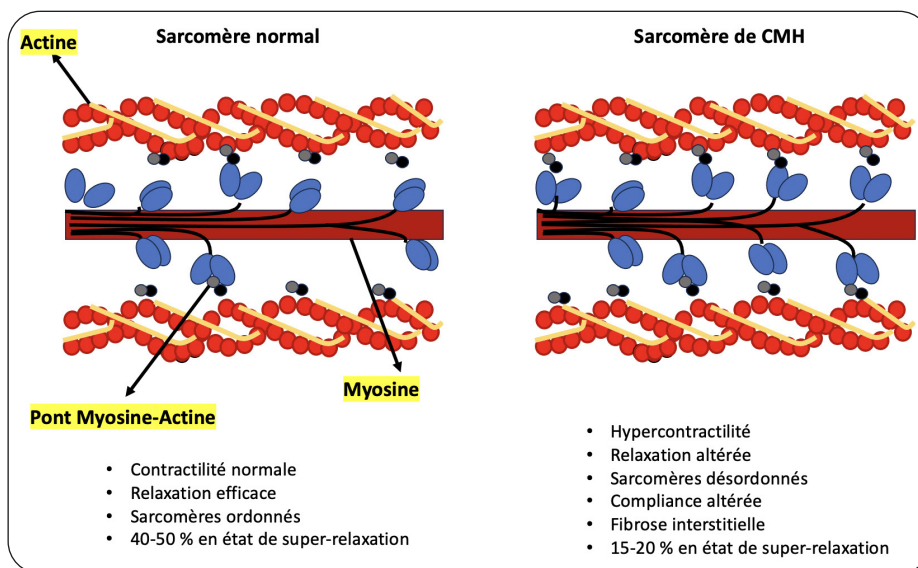
(1) GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Effets négatifs de l'obstruction intraventriculaire gauche



IM: infarctus du myocarde. FA: fibrillation auriculaire. HTAP: hypertension artérielle pulmonaire. DC: débit cardiaque. HypoTA: hypotension artérielle. CMH: cardiomyopathie hypertrophique. CMHO: cardiomyopathie hypertrophique obstructive. VES: volume d'éjection systolique.

Figure 2. Interactions myosine – actine dans le sarcomère normal et de CMH



caces sur le gradient (bêta-bloquants, vérapamil ou diltiazem, disopyramide), ou sur les techniques de réduction septale en cas d'échec thérapeutique. Le mavacamten (Camzyos®), premier représentant d'une nouvelle classe médicamenteuse agissant sur la myosine, vient de rejoindre l'arsenal thérapeutique pharmacologique de la CMHO symptomatique (6-8).

Cet article reprend les nombreuses données cliniques actuellement disponibles sur cette molécule originale qui représente une véritable avancée thérapeutique en tant que premier traitement spécifique agissant sur le mécanisme physiopathologique de la CMH (9, 10).

MÉCANISME D'ACTION

La CMH se caractérise par la formation excessive de ponts croisés myosine-actine et le dérèglement de l'état de relaxation de la myosine, ce qui entraîne une hypercontractilité, une relaxation altérée, une consommation excessive d'énergie et un stress de la paroi myocardique (Figure 2) (3). En temps qu'inhibiteur sélectif, allostérique et réversible de l'ATP-ase de la myosine cardiaque, le mavacamten est le premier médicament avec une action spécifique qui vise les mécanismes physiopathologiques de la

CMH (10). Il diminue le renouvellement de l'ATP, source de la formation excessive des ponts croisés myosine-actine (11-13). Le mavacamten fait donc passer les fibres de myosine à un état de relaxation extrême, assurant une économie d'énergie sans empêcher leur mobilisation. Il atténue l'état d'hypercontractilité, améliore la relaxation du myocarde, réduit l'obstruction dynamique intraventriculaire et l'apparition d'un SAM (désignant un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale), il diminue les pressions de remplissage cardiaque et améliore la fonction lusitropique active du muscle cardiaque. Les observations des études cliniques ont également montré qu'il diminue les biomarqueurs de stress (NT-proBNP, troponine) et améliore la structure cardiaque (diminution de la masse ventriculaire, de la désorganisation des myocytes et de la fibrose). Enfin, le mavacamten entraîne aussi une diminution dose-dépendante et réversible de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), phénomène peu marqué aux doses thérapeutiques (réduction moyenne de -4 %) (14-18).

PHARMACOCINÉTIQUE

Le mavacamten a une pharmacocinétique linéaire et l'exposition à la molécule est approximativement proportionnelle à la dose administrée (2 à 48 mg) (8). Après prise orale, l'absorption du mavacamten est rapide, avec un T_{max} médian d'environ une heure. La biodisponibilité orale est estimée à environ 85 % dans l'éventail des doses cliniques. L'ingestion d'un repas riche en lipides et en calories retarde l'absorption du mavacamten (T_{max} médian de 4 heures). Cependant, le médicament peut être administré avec ou sans aliments. La liaison du mavacamten aux protéines plasmatiques est

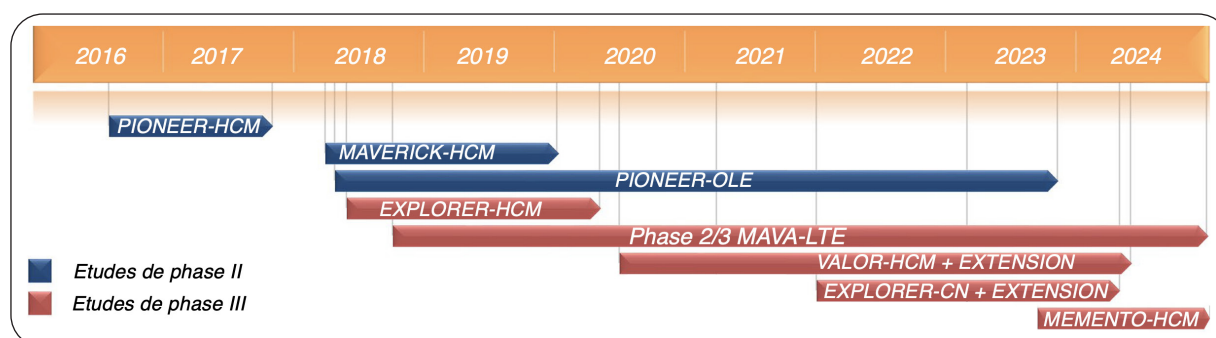
de 97 à 98 %. Après administration d'une dose unique de 25 mg de mavacamten marqué au ^{14}C , 7 % de la radioactivité totale sont récupérés dans les fèces et 85 % dans l'urine. Le médicament inchangé représente environ 1 % de la dose administrée dans les fèces et 3 % dans l'urine. Le mavacamten est largement métabolisé au niveau du foie, principalement par le CYP 2C19 (74 %), le CYP 3A4 (18 %) et le CYP 2C9 (8 %) (19, 20). Toutefois, la fonction hépatique en elle-même n'a eu aucun effet sur la concentration maximale (C_{max}). Trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain. L'exposition au métabolite le plus abondant, le MYK 1078, correspond à moins de 4 % de l'exposition au mavacamten (moins de 3 % pour les deux autres) ce qui indique que les métabolites n'ont qu'un impact minime, voire nul, sur l'activité globale du médicament. Selon l'état métabolique du CYP 2C19, la demi-vie terminale est de 6 à 9 jours chez les métaboliseurs normaux (MN) ou de 23 jours chez les métaboliseurs lents (ML). Ces derniers sont estimés à environ 2-4 % de la population caucasienne et 16 % de la population asiatique (8, 19, 20).

EFFICACITÉ CLINIQUE

Le bénéfice clinique du mavacamten dans la CMHO a été démontré d'abord dans des études de phase I, puis de phase II (PIONEER-HCM) et de phase III (EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN et VALOR-HCM) (Figure 3) (21-31).

Dans l'essai clinique ouvert de phase II PIONEER-HCM, l'efficacité, la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la tolérance du mavacamten ont été évaluées chez des patients présentant une CMHO symptomatique (21, 22). Les patients (n = 21) ont été divisés en deux cohortes de

Figure 3. Études de phases II et III du développement du mavacamten dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive



traitement : pendant 12 semaines, la cohorte A (n = 11) a reçu 10 à 20 mg de mavacamten par jour sans traitement de fond de la CMHO, et la cohorte B (n = 10), tout en poursuivant le traitement par bêta-bloquant antérieur, a reçu 2 mg de mavacamten/jour, à augmenter à 5 mg/jour à la fin de la 4^{ème} semaine si la diminution du gradient au repos était < 50 % par rapport à la valeur initiale. À l'issue des 12 semaines de traitement, le critère principal d'évaluation a été atteint dans les deux cohortes avec une réduction significative du pic du gradient de pression intraventriculaire gauche : cohorte A : -89,5 mmHg (p = 0,008); cohorte B : -25,0 mmHg (p = 0,02). Le pic de consommation d'oxygène (pVO₂) a augmenté, avec une variation moyenne par rapport à la valeur initiale de +3,5 mL/kg/min dans la cohorte A et de +1,7 mL/kg/min dans la cohorte B. Les scores de dyspnée se sont améliorés (diminution moyenne par rapport à la valeur initiale de -3,1 et -3,0 dans les deux cohortes, respectivement). D'un point de vue clinique, ces améliorations étaient significatives dès la deuxième semaine. Après la fin de l'étude, les participants se sont vu offrir la possibilité de continuer à prendre du mavacamten (PIONEER-OLE) et le suivi, jusqu'à 3 ans à l'heure actuelle, a montré le maintien des effets bénéfiques sur les paramètres hémodynamiques cardiovasculaires, sur les symptômes et sur la qualité de vie (23).

L'étude de phase III EXPLORER-HCM, essai randomisé, en double aveugle *versus* placebo, a inclus 251 patients avec CMHO symptomatique (classe NYHA II = 73 % et III = 27 % des participants), sous traitement médical optimal toléré, avec un historique de gradient maximal (au repos ou provoqué) ≥ 50 mmHg et un gradient sous Valsalva > 30 mmHg à l'inclusion, ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire > 55 %. Ils ont été répartis, en 1:1, pour recevoir durant 30 semaines, en plus de leur traitement en cours (bêta-bloquant, bloqueur calcique ou la combinaison des deux) l'ajout d'un placebo (n = 128) ou du mavacamten (n = 123) à la dose quotidienne initiale de 5 mg, avec possibilité d'ajustement de dose selon la présence ou l'absence de gradient résiduel, la concentration plasmatique du médicament et la FEVG, paramètres régulièrement évalués (Figures 4 et 5) (24). L'ajustement des doses de mavacamten (2,5, 5, 10, ou 15 mg/j) pouvait se faire à la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine, afin de cibler l'abolition de l'obstruction (gradient sous Valsalva < 30 mmHg), tout en maintenant une concentration plasmatique du produit entre 350 et 700 ng/mL et en respectant une interruption transitoire de traitement en cas de FEVG < 50 %. Ces 30 semaines d'ex-

position au mavacamten ou au placebo ont été suivies par 8 semaines d'observation après l'arrêt complet des traitements. Ont été exclus les patients sous disopyramide, avec antécédent de syncope, de tachycardie ventriculaire soutenue ou de fibrillation auriculaire, ainsi que les patients avec un intervalle QTc > 500 ms ou une FEVG < 55 %. Le critère d'évaluation primaire a consisté en une évaluation fonctionnelle définie par 1) soit une amélioration de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) d'au moins 1,5 mL/kg/min et une amélioration d'au moins 1 classe NYHA; 2) soit une amélioration de la VO₂ max d'au moins 3 mL/kg/min ET sans aggravation de la classe NYHA. Les critères d'évaluation secondaires incluaient, notamment, l'évolution du gradient après l'effort, du pic de VO₂, de la classe NYHA, du rythme cardiaque et des évaluations de la qualité de vie.

À l'inclusion, l'obstruction de repos et sous Valsalva atteignait, respectivement, 52 ± 32 et 73 ± 32 mmHg. Au total, 92 % des patients étaient sous monothérapie stable (75 % sous bêta-bloquant et 17 % sous inhibiteur calcique), et la FEVG moyenne était de 74 %. Cette étude a démontré un effet thérapeutique spectaculaire du mavacamten après 30 semaines sur tous les critères d'évaluation, avec 37 % des patients (*versus* 17 % sous placebo) qui ont atteint le critère primaire d'efficacité (p = 0,0005), une diminution du gradient d'obstruction (complète à l'effort dans 57 % des cas et sous le seuil de 50 mmHg à partir duquel on discute une ablation septale dans 74 % des cas *versus*, respectivement, 7 et 21 % pour le placebo), une amélioration des symptômes (50 % des patients devenant asymptomatiques), de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie par rapport au placebo, ceci avec un profil de sécurité similaire au placebo. Une réponse complète (gradient < 30 mmHg et classe NYHA I) a été obtenue chez 27 % des patients sous mavacamten (*versus* < 1 % sous placebo). La diminution du stress myocardique s'est traduite par une diminution significative des taux de NT-proBNP et de troponine. L'efficacité du mavacamten a été observée quelle que soit l'analyse des sous-groupes, à l'exception des patients sous bêta-bloquant pour le critère pic VO₂, ce qui s'explique probablement par l'effet bradycardisant à l'effort de cette classe pharmacologique (9, 25). Dans la sous-étude IRM réalisée sur 35 patients, le traitement par mavacamten (17 patients) a été associé à une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche et de la taille de l'oreillette gauche, deux paramètres pronostiques reconnus, qui seront étudiés à plus large échelle dans une prochaine étude prévue en 2024 (MEMENTO). Notons

Figure 4. Protocoles expérimentaux des études randomisées de phase III EXPLORER-HCM et VALOR-HCM

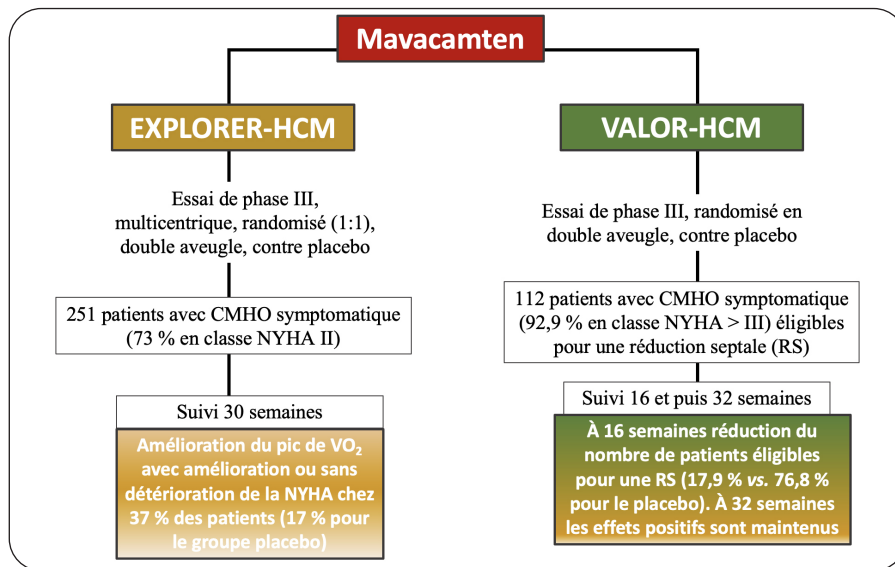
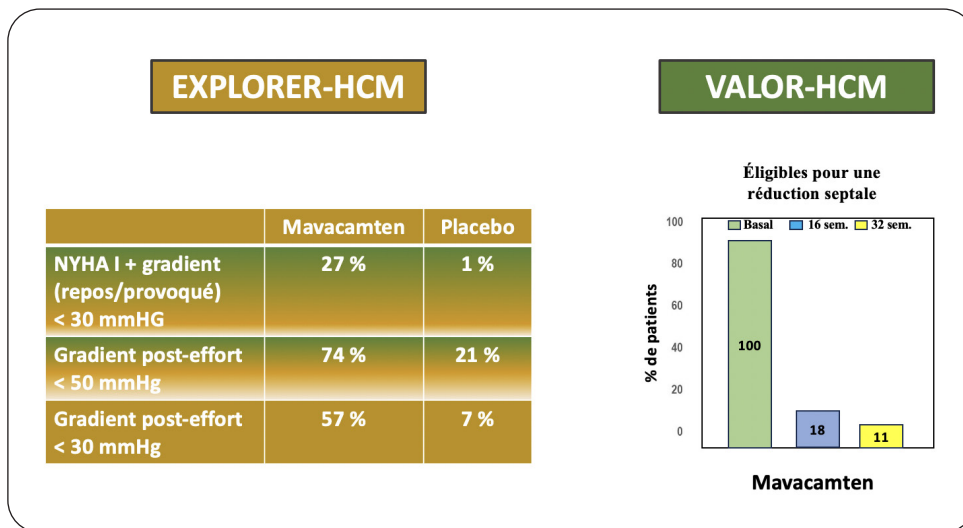


Figure 5. Résultats principaux des études randomisées de phase III EXPLORER-HCM et VALOR-HCM



encore que ces résultats cliniques ont aussi été confirmés dans l'étude chinoise EXPLORER-CN (26) et que les bénéfices sur la symptomatologie rapportée par les patients disparaissent quelques semaines après l'arrêt du traitement, comme démontré après le «wash-out» de l'étude EXPLORER (semaine 38). L'efficacité et la tolérance à long terme de mavacamten sont actuellement étudiées dans l'essai MAVA-LTE (EXPLORER-HCM long terme) (27). Les résultats à 120 semaines ont été présentés lors du dernier congrès de l'ESC (septembre 2023) et montrent un maintien de l'effet du mavacamten

sur tous les paramètres principaux («left ventricular outflow tract obstruction», pic VO_2 , FEVG, NT-proBNP, classe NYHA et échelle de qualité de vie).

Un deuxième essai randomisé en double aveugle de phase III, VALOR-HCM, a inclus 112 patients atteints de CMHO et tous candidats à la réduction septale (myectomie ou alcoolisation) (28). Avec un âge moyen de 60 ans, ils étaient symptomatiques malgré un traitement médical maximal toléré (46 % sous bêta-bloquant, 22 % sous disopyramide): 92,9 % étaient en classe NYHA > III, ou en classe II

avec syncope d'effort. Ils présentaient une FEVG > 60 % et un gradient \geq 50 mmHg. Pendant les 16 premières semaines d'observation de cette étude, la moitié des patients a bénéficié de l'ajout de mavacamten (dose initiale de 5 mg qui pouvait être augmentée jusqu'à 15 mg ou réduite à 2,5 mg, en fonction des résultats échographiques - FEVG, obstruction de repos et à la manœuvre de Valsalva - à 8 et 12 semaines, tout comme dans EXPLORER), et l'autre moitié s'est vu ajouter un placebo (28, 29). À la fin de cette période, seulement 17,9 % des patients sous mavacamten sont restés éligibles pour bénéficier d'une réduction septale (gradient \geq 50 mmHg et classe NYHA III-IV) *versus* 76,8 % sous placebo (critère d'évaluation principal; $P < 0,0001$). De plus, sous traitement par mavacamten, tous les critères d'évaluation secondaires ont été améliorés, avec diminution du gradient de repos, à la manœuvre de Valsalva et après effort, amélioration des symptômes (amélioration de 1 à 2 classes NYHA dans 63 % et 27 % des cas, respectivement), de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie, et diminution des taux de NT-proBNP et de troponine. Ces résultats se maintiennent, voire continuent à s'améliorer, à court (32 semaines) et moyen/long termes (56 semaines) où 91 % des patients sous mavacamten ne sont plus éligibles pour une réduction septale (30, 31).

Dans les formes de cardiomyopathie hypertrophique non obstructive, l'utilisation de cette classe thérapeutique n'est pas encore approuvée. Certains éléments ont cependant permis de présumer de son efficacité chez les patients ayant une CMH non obstructive, notamment sur le pic de VO_2 , les symptômes, les paramètres biologiques et la fonction diastolique (étude exploratoire randomisée MAVERICK-HCM, phase II) (32), et un plus large essai de phase III est actuellement en cours dans cette indication (ODYSSEY-HCM).

On voit donc que le programme d'études cliniques planifié pour le mavacamten est très riche et concerne de nouvelles indications potentielles (études ODYSSEY-HCM, MEMENTO-HCM, DISCOVER-HCM, EMBARK-HFpEF), ce qui ouvre de belles perspectives à l'horizon.

PROFIL DE SÉCURITÉ

La sécurité d'emploi du mavacamten découle des différents essais cliniques, dont le recul reste encore limité. Globalement, le profil de sécurité et la tolérance du mavacamten étaient similaires à ceux du placebo et les événements

indésirables survenus pendant le traitement ont été généralement bénins. Les événements les plus fréquemment répertoriés sont les suivants : étourdissements (17 %), dyspnée (12 % *versus* 9 % sous placebo), syncope (5 %), et dysfonctionnement systolique (diminution de la FEVG) (4-5 %) (33).

Dans l'étude EXPLORER-HCM, la durée médiane d'exposition au mavacamten a été de 30,4 semaines et environ 98 % des patients ont terminé l'étude. Aucun cas de mort subite n'a été constaté sous mavacamten et les résultats des Holter ECG systématiques étaient similaires au groupe placebo. La réduction de la FEVG a été en moyenne de 3,9 % sous mavacamten *versus* 0,01 % sous placebo. Au total, 7 patients sous mavacamten ont vu leur FEVG diminuer sous le seuil des 50 % (*versus* 2 sous placebo), diminution toujours réversible suite à l'interruption du traitement (3 patients sous mavacamten ont eu une interruption temporaire; 2 ont repris le traitement à la même dose et le 3^{ème} a repris une dose réduite de 10 mg à 5 mg) ou à l'arrêt définitif du traitement (3 ont récupéré et chez le 4^{ème} patient, la baisse de la FEVG a été considérée comme résultant d'une complication chirurgicale survenue après l'ablation pour fibrillation auriculaire). Seuls 2 patients du groupe mavacamten ont dû arrêter le traitement prématurément : l'un en raison d'une syncope et l'autre d'une fibrillation auriculaire. Chez 6 patients (mais de façon équilibrée, 3 du groupe mavacamten, 3 du groupe placebo), une interruption temporaire du traitement a été nécessaire en raison d'une modification de l'intervalle QTc (24).

Dans l'étude VALOR-HCM qui concerne des patients plus sévèrement symptomatiques, le profil de sécurité du mavacamten a été confirmé. Aucun événement indésirable grave n'a été noté sous mavacamten, avec une réduction moyenne de FEVG de seulement 3 % ($P = NS$) sous mavacamten, et seuls 2 patients ont dû arrêter temporairement le médicament en raison d'une FEVG < 50 % (réversible suite à la diminution des doses) (28).

Notons encore que si 97 % des patients inclus dans les études les ont terminées, 95 % de ceux qui se sont vu offrir la possibilité de bénéficier du mavacamten après leur participation dans une étude l'ont accepté.

POSOLOGIE

Le mavacamten a été approuvé en 2022 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et, le 26 juin 2023, par l'European Medicines Agency (EMA) pour la prise en

charge des CMHO symptomatiques aux stades II et III de la classification NYHA chez l'adulte. Prescrit initialement à la dose quotidienne de 5 mg par jour par voie orale (2,5 mg chez les métaboliseurs lents ou de statut inconnu quant au CYP 2C19), cette médication peut être titrée progressivement après plusieurs semaines (4, 8 et 12 semaines) en fonction de l'évolution de la FEVG et du gradient intraventriculaire. La posologie maximale quotidienne est de 15 mg (5 mg pour les métaboliseurs lents ou de statut inconnu du CYP 2C19). L'objectif du traitement est d'atteindre un gradient intraventriculaire dynamique < 30 mmHg et de ne pas descendre en-dessous de 50 % de FEVG. Une fois la dose de maintenance individualisée atteinte, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation toutes les 12 semaines. Si, lors d'une visite, le patient présente une FEVG < 50 %, le traitement devra être interrompu pendant 4 semaines et jusqu'à ce que la FEVG revienne à une valeur \geq 50 %. Le mavacamten pourra ensuite être réintroduit à une dose inférieure à la précédente (33).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS

Les inhibiteurs/inducteurs modérés et puissants du CYP 2C19 ou du CYP 3A4 peuvent altérer de manière significative l'exposition au mavacamten (19, 20).

La prise conjointe de médicaments inhibant modérément à fortement ces deux CYP (ticlopidine, fluconazole, fluvoxamine, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, ritonavir, cobicistat, céritinib, inhibiteurs de la pompe à protons, etc.) (34) augmente l'exposition au mavacamten. Cette interaction pourrait favoriser la survenue de manifestations indésirables, de dysfonction cardiaque, voire d'insuffisance cardiaque. Inversement, les inducteurs puissants (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, etc.) de ces enzymes hépatiques (34) peuvent réduire l'efficacité du mavacamten, conséquence d'une métabolisation trop prononcée.

Chez les femmes en âge de procréation, le mode de contraception, nécessaire en cas de traitement par mavacamten, doit être évalué au sein de l'ensemble des médicaments pris puisque les oestroprogestatifs sont des substrats du CYP 3A4. La notice scientifique du médicament décrit les situations nécessitant des adaptations de dosages du mavacamten (33).

Enfin, la prise de cette molécule est déconseillée chez les femmes enceintes ou avec désir de

grossesse en raison du risque de tératogénicité et, comme pour tout médicament, le mavacamten est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses excipients.

INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS

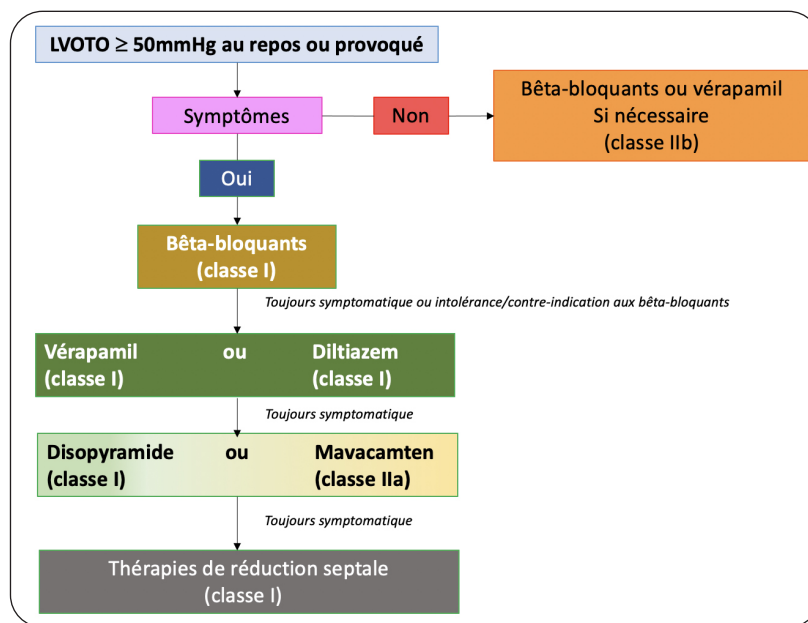
La prise en charge de la CMHO repose sur la présence de symptômes et d'un gradient \geq 50 mmHg au repos ou après test de provocation (6). Chez les patients asymptomatiques, aucun traitement spécifique n'est actuellement recommandé. Une fois les patients symptomatiques, les bêta-bloquants constituent la première ligne de traitement, tandis que les antagonistes calciques non dihydropyridiques (vérapamil ou diltiazem) sont recommandés en seconde intention, seuls ou en association avec les bêta-bloquants.

En pratique, l'utilisation de ces molécules dans la CMHO repose sur peu de données. Pour les bêta-bloquants, la seule étude randomisée concerne 29 patients chez qui du métoprolol à action prolongée s'est montré efficace pour la réduction du gradient, l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (35). Pour les antagonistes calciques, les données disponibles sont aussi très limitées. Leur administration orale pourrait augmenter à court terme la capacité à l'effort, améliorer les symptômes et normaliser ou améliorer le remplissage diastolique ventriculaire gauche, sans altérer la fonction systolique. Des cas d'œdème pulmonaire ont été décrits en cas d'obstruction sévère (gradient \geq 100 mmHg) ou d'hypertension artérielle pulmonaire sévère (6).

Dans les nouvelles guidelines 2023 de l'ESC (Figure 6) (7), le mavacamten (recommandation de classe IIa, niveau d'évidence A) se trouve, comme le disopyramide, comme option si les bêta-bloquants et/ou les antagonistes calciques non dihydropyridiques n'ont pas donné de résultats satisfaisants (6). Il peut être associé aux bêta-bloquants ou aux antagonistes calciques ou peut éventuellement être utilisé en monothérapie en cas de contre-indications ou de sensibilité connue à ces médicaments. L'association du mavacamten avec le disopyramide n'est pas contre-indiquée (33); cependant, on ne dispose encore que de peu de données car cette combinaison n'a été autorisée que dans l'étude VALOR où elle représente 22 % des patients (29).

Concernant l'utilisation du disopyramide dans la CMH, tout comme pour les bêta-bloquants ou les antagonistes calciques, il n'y a pas

Figure 6. Prise en charge de la CMH obstructive.
D'après Lancellotti et coll (7)



LVOTO : Left Ventricular Outflow Tract Obstruction

vraiment de données suffisantes. Il est conseillé de l'utiliser en association avec les bêta-bloquants car, seul, il peut favoriser une augmentation de la fréquence cardiaque, provoquer un flutter et/ou accélérer une arythmie complète par fibrillation auriculaire (6). Une étude réalisée chez 118 patients a montré l'efficacité de cette association pour réduire le gradient et améliorer la tolérance à l'effort (36).

Une trithérapie bêta-bloquant, disopyramide et mavacamten doit être évitée : en effet, il n'y a pas de données, et il existe un risque d'effets inotropes négatifs cumulés.

Enfin, en cas d'échec suite à une résistance au traitement médicamenteux, la réduction septale par alcoolisation ou myectomie chirurgicale devra être envisagée au sein d'une discussion multidisciplinaire (37).

CONCLUSION

Le mavacamten (Camzyos®), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique modulant l'activité de la myosine, est actuellement indiqué pour le traitement de la CMHO symptomatique (NYHA II ou III) chez les patients adultes. À l'heure actuelle, ce traitement n'est pas encore remboursé en Belgique.

Les effets thérapeutiques du mavacamten sont spectaculaires, d'installation rapide et semblent être soutenus au cours du temps, tant que le médicament est pris. Le mavacamten réduit le gradient intraventriculaire, améliore la capacité fonctionnelle, diminue les symptômes et améliore le stress myocardique (diminution des troponines, des NT-proBNP). De plus, il représente une alternative innovante avant de recourir à l'ablation septale chirurgicale ou percutanée. Le mavacamten est habituellement bien toléré, sachant que, par son mécanisme d'action, il entraîne une diminution dose-dépendante et réversible de la FEVG, laquelle n'est généralement pas importante aux doses thérapeutiques utilisées. La fonction cardiaque devra donc être suivie rigoureusement pendant le traitement.

Ce médicament, par son mécanisme d'action spécifique qui cible pour la première fois le mécanisme physiopathologique de la CMH, représente une voie thérapeutique innovante. Des études plus larges (nombre de patients et durée d'observation) nous diront si, au-delà des améliorations fonctionnelle et symptomatique déjà démontrées, il pourrait avoir un effet sur le développement de la CMH et l'évolution des patients, ce qui conduirait à le positionner différemment dans la prise en charge de cette maladie et ouvrirait de nouveaux horizons pour ceux qui en sont atteints.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:372-89.
2. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:749-70.
3. Cheng Z, Fang T, Huang J et al. Hypertrophic cardiomyopathy: from phenotype and pathogenesis to treatment. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:1-8.
4. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;**348**:295-303.
5. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:1191-229.
6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;**44**:3503-3626.
7. Lancellotti P, Masson A, Damas F, de Marneffe N. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la cardiomyopathie hypertrophique. *Rev Med Liege* 2023;**78**:619-25.
8. Keam SJ. Mavacamten: first approval. *Drugs* 2022;**82**:1127-35.
9. Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, et al. Mavacamten treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol* 2023;**48**:101429.
10. Branuwalde E, Saberi S, Abraham ThP, et al. Mavacamten a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023;**44**:4622-33.
11. Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem* 2017;**292**:16571-7.
12. Schenk A, Fields N. Mavacamten : A targeted therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2023;**81**:317-26.
13. Nag S, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Nat Struct Mol Biol* 2017;**24**:525-33.
14. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;**351**:617-21.
15. Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS ONE* 2016;**11**:e0168407.
16. Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The impact of mavacamten on the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;**22**:497-510.
17. Sewanan LR, Shimada YJ. Prospects for remodeling the hypertrophic heart with myosin modulators. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:1051564.
18. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of mavacamten on echocardiographic features in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2518-32.
19. Chiang M, Sychterz C, Perera V, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation of mavacamten exposure with drug-drug interactions from CYP Inducers and inhibitors by CYP2C19 phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2023;**114**:922-32.
20. Perera V, Gretler DD, Seroogy JD, et al. Effects of omeprazole and verapamil on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of mavacamten: two drug-drug interaction studies in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2023;**12**:1241-51.
21. Dalo JD, Weisman ND, BA BS, et al. Mavacamten, a first-in-class cardiac myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Pharmacother* 2023;**57**:489-502.
22. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A clinical trial. *Ann Intern Med* 2019;**170**:741-8.
23. Heitner SB, Lester S, Wang A, et al. Precision pharmacological treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mavacamten: one-year results from PIONEER-OLE. *Circulation* 2029;**140**:A1396.
24. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;**396**:759-69.
25. Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, et al. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2023;**25**:260-70.
26. Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: The EXPLORER-CN randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023;**28**:e233030.
27. Desai N, Xie J, Wang Y, 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;**44**:52-66.
28. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:95-108.
29. Cremer PC, Geske JB, Owens A, et al. Myosin inhibition and left ventricular diastolic function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: Insights from the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:e014986.
30. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023;**147**:850-63.
31. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction: Week 56 results from the VALOR-HCM randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023;**28**:e233342.
32. Wilcox JE, McNally EM. Lessons from MAVERICK-HCM: The need for less speed. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2661-3.
33. Notice scientifique Européenne du Camzyos®. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230626159388/anx_159388_fr.pdf
34. Scheen AJ. Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;**7**:1065-82.
35. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2505-17.
36. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1251-8.
37. Lancellotti P, Gach O, Davin L, et al. Alcoolisation septale dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive. *Rev Med Liege* 2019;**74**:S51-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Lancellotti P, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be