

Analiza Ekonomiczna

Camzyos[®] (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową
zawężającą (oHCM)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 lutego 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny.....	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Camzyos® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	20
4.2 Technika analityczna.....	21
4.1 Perspektywa analizy.....	22
4.2 Schemat modelu ekonomicznego.....	22
4.2.1 Struktura modelu	22
4.3 Horyzont czasowy	24
4.4 Dyskontowanie	24
5 Parametry kliniczne modelu	25
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	25
5.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami	26
5.2.1 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami krótkoterminowe.....	26
5.2.1.1 Definicja krótkoterminowego prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami	26
5.2.1.2 Postępowanie w przypadku brakujących danych.....	26
5.2.1.3 Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami: interwencja vs komparator	27
5.2.2 Długoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami.....	30
5.3 Naturalna progresja choroby	30
5.4 Przerwanie leczenia mawakamtenem	30
5.5 Kolejne terapie oHCM.....	31

5.5.1	Eskalacja leczenia	32
5.6	Zdarzenia niepożądane (AEs)	32
5.7	Śmiertelność	33
6	Użyteczności stanów zdrowia	34
6.1	Użyteczności przyjęte w modelu	34
7	Analiza kosztów	35
7.1	Koszty jednostkowe leków	35
7.2	Zużycie leków i kosztów cyklu leczenia	36
7.3	Koszty podania leczenia	38
7.4	Koszty diagnostyki i monitorowania	38
7.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	42
7.6	Koszty opieki końca życia	43
8	Walidacja modelu	44
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	44
8.2	Walidacja konwergencji	44
8.3	Walidacja zewnętrzna	45
8.3.1	Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania <i>EXPLORER-HCM</i>	45
9	Zestawienie parametrów modelu.....	46
9.1	Analiza podstawowa	46
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	48
9.2.1	Kierunkowa analiza wrażliwości	48
9.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	49
9.1	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	50
10	Wyniki analizy ekonomicznej.....	52
10.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	52
10.2	Wyniki analizy inkrementalnej.....	53
10.3	Wyniki analizy progowej.....	54
11	Deterministyczna analiza wrażliwości	56
11.1	Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości	56
11.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.....	62
12	Probabilistyczna analiza wrażliwości	68
12.1	Wyniki PSA z uwzględnieniem proponowanego RSS	68

12.1	Wyniki PSA bez uwzględnienia proponowanego RSS	70
13	Ograniczenia analizy	72
14	Dyskusja.....	73
15	Wnioski końcowe	75
16	Załączniki	76
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	76
16.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	76
16.2.1	Metodyka	76
16.2.1.1	Cel	76
16.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	76
16.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	77
16.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	78
16.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	80
16.3	Przegląd systematyczny użyteczności.....	83
16.3.1	Cel	83
16.3.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	83
16.4	Tablice trwania życia (<i>GUS 2023</i>).....	86
	Spis Tabel	90
	Spis Wykresów	91
	Piśmiennictwo.....	93

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Analiza podstawowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BB	Beta blokery
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CCB	Blokery kanału wapniowego (z ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>chronic Heart Failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CSS	<i>Clinical Summary Score</i> (metoda punktacji wyników kwestionariusza KCCQ)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CV	Sercowo-naczyniowy (z ang. <i>Cardio-Vascular</i>)
CYP2C19	Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19)
CZN	Cena zbytu netto
DIZ	Dizopiramid
EMPA	Empagliflozyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HF	Niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LVOT	Zawężenie w drodze odpływu lewej komory (z ang. <i>left ventricular outflow tract obstruction</i>)

LY	Lata życia (z ang. <i>life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MAV	Mawakamten
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT-proBNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
oHCM	Kardiomiopatia przerostowa zawężająca (z ang. <i>Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	Opieka standardowa (z ang. <i>Standard of Care</i>)
SRT	Zabiegi zmniejszające grubość przegrody (z ang. <i>septal reduction therapy</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Camzyos® (mawakamten, MAV) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II/III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*).

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Bristol Myers Squibb Polska sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Camzyos w wyżej wymienionym wskazaniu, w następujących prezentacjach:

- Camzyos (mawakamten), 2,5 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800728),
- Camzyos (mawakamten), 5,0 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800735),
- Camzyos (mawakamten), 10 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800742),
- Camzyos (mawakamten), 15 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800759).

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Camzyos 2023), wykorzystując schemat

PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaną objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*) w klasie II-III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55% i powyżej, u których stosowano leczenie beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego oraz z gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT) ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji.

Rozważana populacja jest zasadniczo zgodna z populacją badania klinicznego III fazy *EXPLORER-HCM*, stanowiącego główne źródło danych dotyczących efektywności mawakamtenu we wnioskowanym wskazaniu.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie mawakamtenu (produkt leczniczy Camzyos®), jako terapii dodanej (tzw. terapia *add-on*) do optymalnego leczenia (SoC, z ang. *standard of care*).

Jako komparator (C), czyli technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono aktualne (w sytuacji braku refundacji leku Camzyos®) optymalne leczenie farmakologiczne beta-blokerami oraz blokerami kanału wapniowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono preferowaną w warunkach polskich techniką kosztów-żyteczności. Główną miarę efektu zdrowotnego (O) stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia mawakamtenu, pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *EXPLORER-HCM* (główna publikacja *Olivetto 2022*). W badaniu dokonano

bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji oraz uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Do obliczeń w analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model farmakoekonomiczny przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Model ekonomiczny miał strukturę Markowa, w którym stany zdrowotne, w jakich mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby, zdefiniowano w oparciu o wyniki oceny stanu zdrowia pacjentów mierzonych w skali NYHA w badaniu *EXPLORER-HCM*. Ocenę w badaniu wykonywano w momencie włączenia do badania aż do 30. tygodnia terapii.

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który na potrzeby obliczeń został podzielony na cykle o długości 28 dni.

W modelu wyodrębniono dwa zakresy czasowe: krótkoterminowy i długoterminowy. W krótkoterminowym wykorzystano prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia na podstawie badania *EXPLORER-HCM* (tzn. do 30 tygodnia przebywania na terapii). Prawdopodobieństwa długoterminowe opierają się wyłącznie o ekstrapolację danych z próby klinicznej.

W analizie uwzględniono dodatkowe czynniki związane z przebiegiem choroby, takie jak naturalna progresja choroby wynikająca z pogarszania się objawów wraz z wiekiem pacjenta, konieczność przerwania farmakoterapii z zastosowaniem mawakamtenu oraz zastosowanie kolejnych terapii po przerwaniu leczenia MAV, a także możliwość wystąpienia AEs związanych z leczeniem oraz śmiertelność związaną z oHCM.

Wartości użyteczności wykorzystane do obliczenia efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) zostały oszacowane na podstawie wyników oceny jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) pacjentów z oHCM w badaniu *EXPLORER-HCM*.

Koszty propranololu, diltiazemu i werapamilu uwzględnionych w analizie (SoC) pochodziły z Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2024 r. (*MZ 11/12/2023*). Ceny produktu leczniczego Camzyos przyjęte w obliczeniach pochodziły od Wnioskodawcy. Ponadto w obliczeniach uwzględniono koszty związane z wykonaniem genotypowania w przypadku terapii mawakamtenem (na potrzeby doboru dawki), koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, koszty związane z przeprowadzeniem zabiegów operacyjnych, koszty opieki zdrowotnej oraz koszty opieki terminalnej. Jako że wszystkie substancje czynne uwzględnione w analizie podawane są drogą doustną w analizie przyjęto konserwatywnie, że podanie leków nie będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami, a leki będą wydawane przez lekarza w trakcie wizyt kontrolnych.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania mawakamtenu we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających mawakamten jako terapię dodaną do SoC w ramach leczenia oHCM.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Dołączenie mawakamtenu do standardowo stosowanego leczenia farmakologicznego beta-blokerami i blokerami kanału wapniowego prowadzi do wzrostu uzyskiwanych lat życia skorygowanych o jakość o **1,58 QALY**, z poziomu 7,98 QALY w przypadku stosowania wyłącznie SoC do poziomu 9,56 QALY w dożywotnym horyzoncie życia jednego pacjenta oraz wzrostu liczby uzyskanych lat życia o **1,34 LY**.

W dożywotnym horyzoncie czasowym, refundacja produktu leczniczego Camzyos związana jest z dodatkowymi kosztami na jednego pacjenta wynoszącymi ██████████ zł w wariantcie z RSS (██████████ zł przy nieuwzględnieniu RSS), przy czym wydatki poniesione na koszt leku Camzyos wynoszą ██████████ zł (wariant bez RSS: ██████████ zł). Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wynosi ██████████ zł/QALY, natomiast w przypadku nieuwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wzrasta do ██████████ zł/QALY.

Wartość wskaźnika ICER w wariantcie z RSS wynosi ██████████ zł/LY, natomiast w przypadku niezastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka polegającego na obniżeniu ceny każdego opakowania leku Camzyos, wartość wskaźnika ICER wzrasta do ██████████ zł/QALY.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości, na którą składały się analiza deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz analiza probabilistyczna.

W analizie kierunkowej wyniki dla większości wariantów znajdowały się ██████████ obowiązującego progno opłacalności technologii lekowych wynoszącego 190 380 zł/QALY. Największy wpływ na wyniki analizy miały zmiany stóp dyskontowania kosztów i efektów. W każdym z testowanych wariantów terapia mawakamtenem pozostawała interwencją o wyższej skuteczności.

W analizie scenariuszowej największą zmianę względem analizy podstawowej uzyskano w scenariuszu zakładającym nieuwzględnienie stóp dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz przy przyjęciu prawdopodobieństw przejścia w ramieniu SoC z okresu 30 tygodni. W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 15%.

W analizie probabilistycznej w zakresie inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie < 3%), co wskazuje na szybką zbieżność wyników modelu i gwarantuje pozytywną walidację struktury modelu.

Przy uwzględnieniu RSS średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła ██████████ zł/QALY i nie odbiegała znacząco od wyniku oszacowanego w ramach analizy podstawowej (██████████ zł/QALY), natomiast przy braku uwzględnienia RSS średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła ██████████ zł/QALY i nie odbiegała znacząco od wyniku oszacowanego w ramach analizy

podstawowej (████████ zł/QALY), potwierdzając pozytywną walidację struktury modelu.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że produkt leczniczy Camzyos stosowany jako terapia dodana to standardowej terapii objawowej oHCM jest interwencją skuteczniejszą, ██████████ w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wyłącznie SoC).

W przypadku dołączenia mawakamtenu do SoC prognozowane jest przedłużenie średniego przeżycia pacjentów o 1,34 lat. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), oczekuje się wzrostu w zakresie około 1,58 QALY w porównaniu do terapii wyłącznie SoC).

Z perspektywy analizy kosztów-użyteczności, wyniki analizy ekonomicznej wskazują na ██████████ wnioskowanej interwencji dla płatnika publicznego. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że w populacji pacjentów z objawową kardiomiopatią przerostową zaważającą w chwili obecnej nie jest objęta finansowaniem jakakolwiek forma leczenia aktywnego, co ma z jednej strony wpływ na niższe koszty leczenia, ale równocześnie podtrzymuje stan niezaspokojonej potrzeby pacjentów na terapię działającą przyczynowo, o udowodnionej skuteczności zarówno w zakresie objawów choroby jak i punktów typu PROs, jak jakość życia pacjentów. Mawakamten jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerostowej kardiomiopatii zaważającej działającym przyczynowo. Udostępnienie terapii produktem leczniczym Camzyos będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla chorych na oHCM, w tym poprawy efektów klinicznych osiągniętych w tej populacji chorych poprzez indywidualizację terapii.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Camzyos® (mawakamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II/III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*).

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Bristol Myers Squibb, w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Camzyos w wyżej wymienionym wskazaniu, w następujących prezentacjach:

- Camzyos (mawakamten), 2,5 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800728),
- Camzyos (mawakamten), 5,0 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800735),
- Camzyos (mawakamten), 10 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800742),
- Camzyos (mawakamten), 15 mg, kapsułki twarde 28 szt. (kod GTIN: 08027950800759).

Zapis projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*).

2 Problem decyzyjny

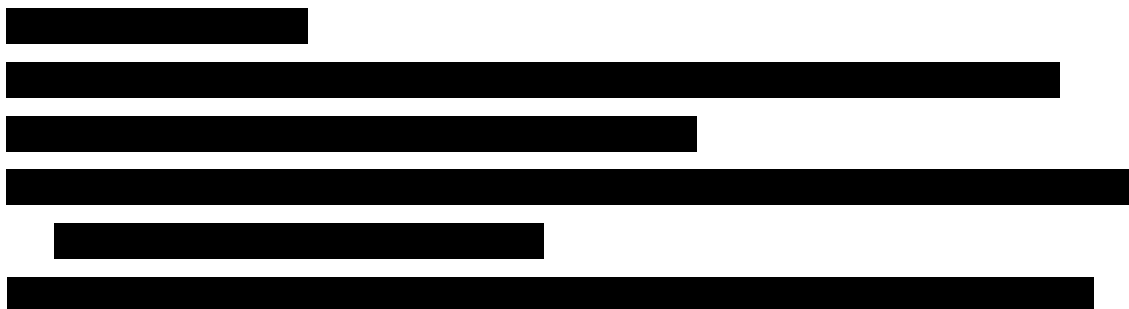
W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana,
- interwencja, rozważana do zastosowania,
- komparatory, tzn. technologie opcjonalne obecnie dostępne dla pacjentów,
- efekty zdrowotne, na których oparte będą rozważania ekonomiczne.

Kontekst kliniczny rozważany w analizie jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Camzyos ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Camzyos stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaną objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM, z ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*) spełniający następujące kryteria:



Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*).

Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których mawakamten jest zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Camzyos*).

Charakterystyka populacji ujętej w niniejszej analizie jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EXPLORER-HCM* (publikacja główna: *Olivotto 2020*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

2.2 Oceniana interwencja

Wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie leku Camzyos (mawakamten), jako terapia dodana (z ang. *add-on*) do optymalnego leczenia (SoC, z ang. *standard of care*). Szerzej interwencji stosowane w ramach SoC omówiono w Rozdziale 2.3.

Mawakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej. Mawakamten moduluje liczbę głów miozyny, które mogą wejść w stany pobudzenia, zmniejszając w ten sposób (lub normalizując w przypadku HCM) prawdopodobieństwo tworzenia się generujących napięcie skurczowych i resztkowych rozkurczowych mostków poprzecznych. Mawakamten zmienia również stan ogólnej populacji miozyny na bardzo zrelaksowany, oszczędzający energię, ale z możliwością rekrutacji. Nadmierne tworzenie mostków poprzecznych i rozregulowanie bardzo zrelaksowanego stanu miozyny to mechaniczne cechy HCM, które mogą powodować nadmierną kurczliwość, zaburzoną relaksację,

nadmierne zużycie energii i obciążenie ściany mięśnia sercowego. U pacjentów z HCM hamowanie miozyny sercowej za pomocą mawakamtenu normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca (*ChPL Camzyos*).

Lek Camzyos dostępny jest w postaci kapsułek twardych w dawkach 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 15 mg. Nie potwierdzono biorównoważności między poszczególnymi mocami w badaniu biorównoważności u ludzi; w związku z tym zakazane jest stosowanie kilku kapsułek w celu osiągnięcia przepisanej dawki i należy stosować jedną kapsułkę o właściwej dawce (*ChPL Camzyos*).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać genotypowanie pacjentów pod kątem cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) w celu ustalenia odpowiedniej dawki mawakamtenu, gdyż u pacjentów z fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 (z ang. *poor metaboliser*) może wystąpić wzrost ekspozycji na mawakamten mogący skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji skurczowej w porównaniu z osobami z prawidłową szybkością metabolizmu (*ChPL Camzyos*).

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC)**, obejmujące stosowanie leczenia nierozszerzającymi naczyn beta-blokerami (reprezentowany przez propranolol) lub blokerami kanału wapniowego (reprezentowane przez diltiazem i werapamil).

Lek Camzyos dołącza się do obecnie stosowanego u pacjenta schematu leczenia (stanowi on tzw. *add-on*), dlatego też na potrzeby oceny technologii medycznej pełne porównanie należy rozumieć jako *de facto* Camzyos + SoC vs. placebo + SoC (takie też porównanie przeprowadzono w ramach badania klinicznego *EXPLORER-HCM*).

2.4 Efekty zdrowotne

Analizę ekonomiczną, w tym modelowanie przebiegu przeżycia oraz efektywność kliniczną porównywanych technologii oparto o wyniki badania *EXPLORER-HCM*. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach badania *EXPLORER-HCM* była złożona ocena odpowiedzi klinicznej w 30. tygodniu badania w porównaniu do oceny wyjściowej. Szczegółowy opis badania *EXPLORER-HCM* zamieszczono w analizie klinicznej niniejszego raportu (zob. *AKL Camzyos 2023*).

W modelu ekonomicznym uwzględniono efekty zdrowotne związane z objawami niewydolności serca według klasyfikacji NYHA.

Głównym efektem zdrowotnym mierzonym w modelu ekonomicznym była **liczba lat skorygowanych o jakość** (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*) uzyskanych przez pojedynczego pacjenta w obu ramionach (wnioskowanej interwencji oraz komparatora). Dodatkowo wyznaczono również uzyskiwane **lata życia** (LY, z ang. *life years*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Camzyos® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

W chwili obecnej produkt leczniczy Camzyos (mawakamten) nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 11/12/2023).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Camzyos ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego (szczegółowy zapis zob. APD Camzyos 2023). Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające mawakamten.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z faktu, że wnioskuje się o refundację Camzyos w ramach programu lekowego.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Camzyos będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 1).

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Camzyos.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawa 2011	Kwalifikacja do kryterium
<p>Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego</p>	<p>Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego</p>
<p>Ryczałtowej- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:</p>	<p>Nie spełnia kryterium.</p>

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Camzyos podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Camzyos (mawakamten).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe			
Substancja czynna	mawakamten	mawakamten	mawakamten	mawakamten
Dawka	2,5 mg	5,0 mg	10 mg	15 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułka twarda	kapsułka twarda	kapsułka twarda	kapsułka twarda
Zawartość opakowania jednostkowego	28 kaps. a 2,5 mg	28 kaps. a 5,0 mg	28 kaps. a 10 mg	28 kaps. a 15 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego			
Cena zbytu netto ¹⁾	██████	██████	██████	██████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	██████	██████	██████	██████
Cena hurtowa ³⁾	██████	██████	██████	██████
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Camzyos			
Podstawa limitu	Tak	Nie	Nie	Nie
PDD ⁵⁾	1 kaps./dziennie	1 kaps./dziennie	1 kaps./dziennie	1 kaps./dziennie
Liczba PDD w opakowaniu	28	28	28	28
Cena hurtowa / PDD	██████	██████	██████	██████
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe			
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾				

¹⁾ urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (6% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ nowa, odrębna grupa limitowa;

⁵⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym;

⁶⁾ wg ceny zbytu netto;

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Camzyos 2023*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia oHCM (*AKL Camzyos 2023*).

Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszybie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych, przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mawakamtenu (*AKL Camzyos 2023*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Załącznik 16.3).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (mawakamten + SoC) oraz technologii opcjonalnych (wyłącznie SoC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficzej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Camzyos, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **190 380 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *EXPLORER-HCM* przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej mawakamtenu jako terapii dołączonej do SoC oraz terapii wyłącznie SoC (pacjentom podawano w ramieniu kontrolnym placebo w celu zaślepienia). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMIT 2016*). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej (w zakresie programu lekowego) oraz pełnej odpłatności leków z katalogu D2 u pacjentów w wieku 65+, w analizie przyjęto **perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP)**, uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

4.2 Schemat modelu ekonomicznego

W analizie ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, przygotowany w skoroszybie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Applications*).

4.2.1 Struktura modelu

Wykorzystany w analizie model ekonomiczny ma strukturę modelu Markowa, zastosowany ze względu na przewlekły charakter kardiomiopatii przerostowej zawężającej. W modelu tym kohorta pacjentów przemieszcza się pomiędzy predefiniowanymi stanami zdrowotnymi, reprezentującymi ciężkość objawów niewydolności serca według klas NYHA (*New York Heart Association*).

Pierwotnie w modelu miały być również uwzględnione zmiany szczytowego zużycia tlenu (pVO_2 , ang. *peak oxygen consumption*), jednak z uwagi na brak wyraźnych punktów odcięcia dla zmian pVO_2 w każdej klasie NYHA oraz zróżnicowania pacjentów w ramach każdej klasy w badaniu *EXPLORER-HCM*, a także niewystarczającej ilości wyników pVO_2 (ocena przeprowadzona w momencie włączenia do badania oraz

w 30. tygodniu), odstąpiono od wykorzystania tych danych i skupiono się jedynie na wynikach względem NYHA.

W każdym cyklu pacjent może również przenieść się do stanu zgon (stan pochłaniający). Objawy raportowane w poszczególnych klasach NYHA (skala NYHA) podsumowano w poniższej tabeli.

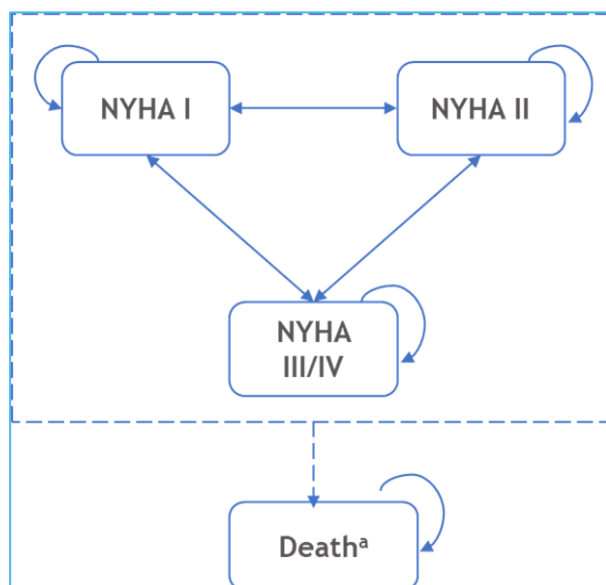
Tabela 4. Skala NYHA.

Klasa NYHA	Objawy kliniczne
I	Chorzy z niewydolnością serca, która nie powoduje jednak u nich ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykłe codzienne czynności nie powodują nadmiernego zmęczenia, kołatania serca, duszności ani bólu dławicowego.
II	Chorzy z niewielkim upośledzeniem aktywności. Codzienne czynności powodują pojawienie się powyższych objawów. Dolegliwości nie występują w spoczynku.
III	Chorzy ze znacznie ograniczoną aktywnością, wskutek pojawiania się dolegliwości przy małych wysiłkach, takich jak mycie lub ubieranie się. Dolegliwości w spoczynku nie występują.
IV	Chorzy, u których najmniejszy wysiłek powoduje pojawienie się zmęczenia, duszności, kołatania serca lub bólu dławicowego, a dolegliwości pojawiają się także w spoczynku.

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 6). Ze względu na ograniczoną ilość danych dla pacjentów z objawami klasyfikowanymi do NYHA IV, w modelu dla NYHA IV przypisano te same wartości użyteczności co dla NYHA III.

Schemat modelu z wyszczególnieniem uwzględnionych stanów zdrowia przedstawia poniższy diagram.

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego.



4.3 Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter kardiomiopatii przerostowej zawężającej, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*).

Modelowanie zakończono w momencie, gdy średni wiek kohorty osiągnął 100 lat. Jest to naturalny moment zakończenia modelowania, ze względu na m.in. dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej – tablice trwania życia zarówno w Polsce, jak i zdecydowanej większości pozostałych krajów dotyczą osób w wieku od 0 do 100 lat. Średni wiek wejściowy pacjenta w momencie włączenia do badania *EXPLORER-HCM* wynosił 59 lat (zob. Rozdział 5.1), co oznacza, że w wariancie podstawowym horyzont czasowy modelu wynosi około 41 lat.

W analizie wrażliwości testowano warianty uwzględniające krótszy horyzont czasowy, odpowiednio 20-letni oraz 30-letni (zob. Rozdział 11).

W ciągu pierwszych 30 tygodni modelu stosowano zmienną długość cyklu, zgodnie z punktami czasowymi oceny klinicznej w badaniu *EXPLORER-HCM* (tj. tygodnie: 4., 8., 10., 14., 16., 18., 22., 26. oraz 30.), co pozwala na bezpośrednie zastosowanie w modelu współczynników przejścia zaobserwowanych w badaniu. Po 30. tygodniu zastosowano długość cyklu 28 dni (tj. 4 tygodnie), aby dostosować go do przewidywanej dawki mawakamtenu (dawkowanie jednej kapsułki dziennie, op. 28 kapsułek).

W modelu zaimplementowano również standardową w analizach HTA korektę połowy cyklu, pozwalającą uwzględnić fakt, że zdarzenia kliniczne, takie jak przejścia pomiędzy stanami lub zgon pacjenta, może mieć miejsce w dowolnym momencie cyklu, a nie wyłącznie na jego początku bądź końcu.

4.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto rekomendowane przez polskie wytyczne dla analiz HTA (*AOTMiT 2016*) stopy dyskontowe na poziomie 5,0% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników oraz przy przyjęciu alternatywnych wysokości powyższych stóp dyskontowych (zob. Rozdział 11).

5 Parametry kliniczne modelu

Wartości parametrów wejściowych modelu ekonomicznego dotyczące efektywności klinicznej mawakamtenu dodanego do terapii standardowej oraz leczenia tylko SoC oparto o wyniki badania RCT *EXPLORER-HCM* (Olivotto 2020).

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystykę modelowanej populacji oparto o dane z badania *EXPLORER-HCM*. Charakterystyka wyjściowa pacjentów obejmowała płeć, wiek oraz odsetek pacjentów w poszczególnych klasach wg NYHA.

Do wygenerowania średnich ważonych współczynników śmiertelności wykorzystano odsetek mężczyzn i kobiet (zob. Rozdział 5.7). Za początkowy wiek pacjenta w modelu uznano średni wiek pacjentów na początku badania *EXPLORER-HCM*. Do oszacowania kosztów leczenia w przypadku terapii SoC wykorzystano odsetek pacjentów przyjmujących jako podstawowe leczenie SoC.

Tabela 5. Charakterystyki wyjściowe populacji docelowej (*CSR EXPLORER-HCM*; dane niepublikowane).

Charakterystyka	Wartość
Charakterystyka ogólna	
Płeć męska	■
Średni wiek	■
Klasyfikacja NYHA	
NYHA I	■
NYHA II	■
NYHA III	■
NYHA IV	■
Odsetek pacjentów przyjmujących BB lub CCB	
BB	■
CCB	■

BB – beta blokery;
CCB – blokery kanału wapniowego.

Do rozmieszczenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu w pierwszym cyklu wykorzystano odsetek pacjentów w każdej z klas NYHA na początku badania *EXPLORER-HCM*, odpowiednio ■ w NYHA II oraz ■ w NYHA III. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęte arbitralnie wartości ■ zarówno dla NYHA II jak i dla NYHA III.

5.2 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami

W modelu ekonomicznym wyróżniono dwa zakresy czasowe: krótkoterminowe (*Short-term Transition*) i długoterminowe (*Long-term Transition*). W wariantcie krótkoterminowym korzystano z przejść pomiędzy stanami zdrowia w horyzoncie badania klinicznego *EXPLORER-HCM* (tj. do 30. tygodnia; szczegóły opisano w Rozdziale 5.2.1). Prawdopodobieństwa długoterminowe opierają się wyłącznie o ekstrapolacje danych z próby klinicznej (tj. po 30. Tygodniu; szczegóły w rozdziale 5.2.2).

5.2.1 Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami krótkoterminowe

5.2.1.1 Definicja krótkoterminowego prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami

W zakresie krótkoterminowym w ramieniu otrzymującym leczenie mawakamtenem dodanym do SoC definiowano jako pierwsze 30 tygodni (tj. czas trwania badania *EXPLORER-HCM*). Dla ramienia SoC, okres krótkoterminowy w modelu zdefiniowano jako okres do oceny wyjściowej w badaniu *EXPLORER-LTE* (tj. do 46. tygodnia). Szczegóły opisano w rozdziałach poniżej.

5.2.1.2 Postępowanie w przypadku brakujących danych

W tabeli poniżej podsumowano liczbę pacjentów w grupie ryzyka, z obserwowaną oraz imputowaną klasą NYHA w każdym punkcie czasowym oceny, względem ramienia leczenia. [REDACTED]

Tabela 6. Charakterystyki wyjściowe populacji docelowej (*CSR EXPLORER-HCM*, dane niepublikowane).

Okres czasu	MAV + SoC			SoC		
	Grupa ryzyka	Obserwowani	Imputowani ¹	Grupa ryzyka	Obserwowani	Imputowani ¹
Tydzień 0.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 4.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 6.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 8.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 14.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 18.	■	■	■	■	■	■

Okres czasu	MAV + SoC			SoC		
	Grupa ryzyka	Obserwowani	Imputowani ¹	Grupa ryzyka	Obserwowani	Imputowani ¹
Tydzień 22.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 26.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 30.	■	■	■	■	■	■
Tydzień 38. ²				■	■	■
Rozpoczęcie badania <i>EXPLO- RER-LTE</i> ² (Tydzień 46.) ³				■	■	■

1 Imputacje przeprowadzone w *CSR EXPLORER* (dane niepublikowane);

2 W trakcie badania *EXPLORER-HCM* pacjenci w ramieniu interwencji przerywali leczenie mawakamtenem wraz z zakończeniem próby klinicznej w 30. tygodniu (ze względu na okres usuwania leku z organizmu [*washout*] i okres *post-study*), w związku z czym oceny po 30. tygodniu nie zostały uwzględnione;

3 Średnia liczba dni pomiędzy oceną w 38. tygodniu badania *EXPLORER-HCM*, a oceną wyjściową do *EXPLORER-LTE* wynosiła 59,7 dni (SD = 56,1 dni; zakres: 3–262 dni), dalej przyjęta jako 46. Tydzień.

5.2.1.3 Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami: interwencja vs komparator

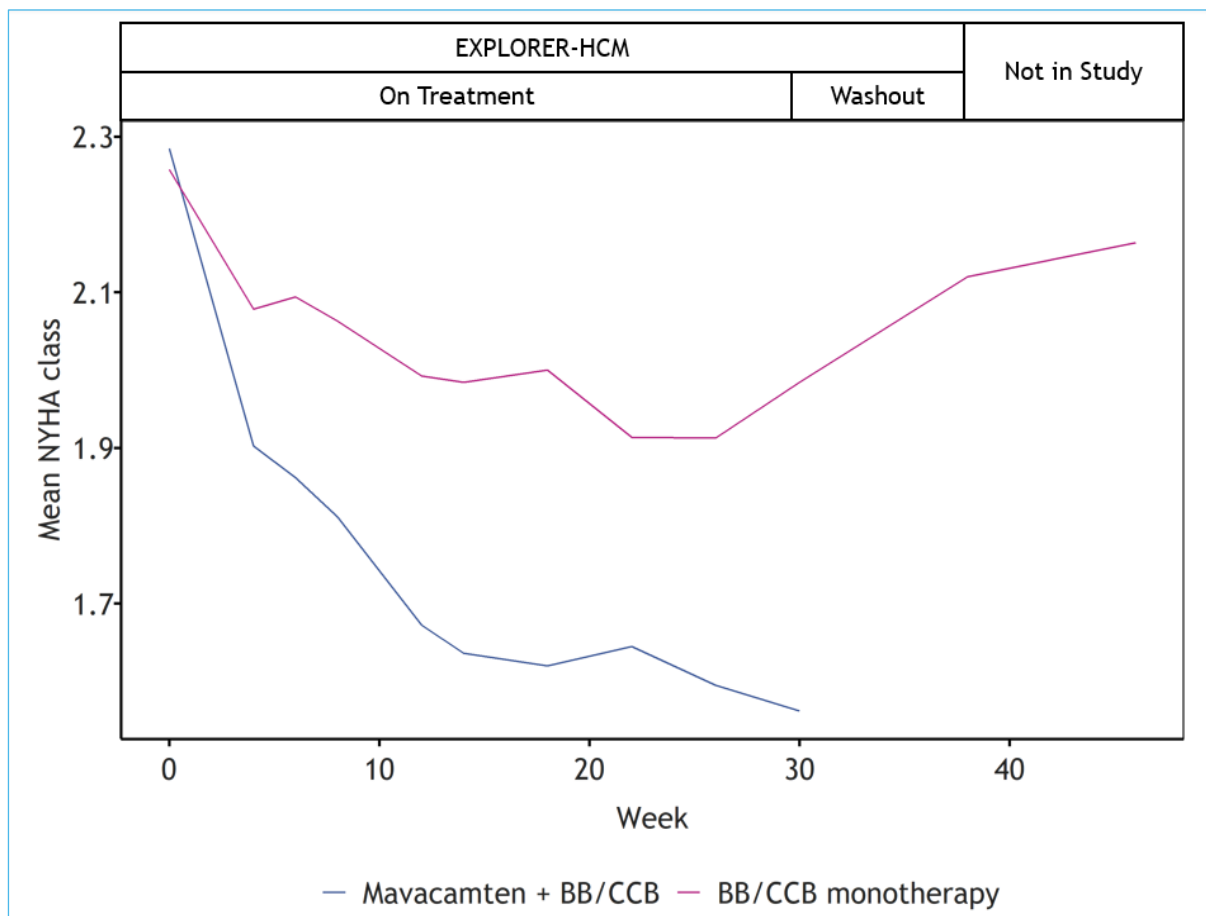
MAV + SoC

Pacjenci leczeni mawakamtenem + SoC włączeni do badania *EXPLORER-HCM* nie otrzymywali mawakamtenu pomiędzy 30. tygodniem a początkową oceną badania *EXPLORER-LTE*, ze względu na przyjęty okres wymywania (*washout*), co mogło prowadzić do potencjalnego pogorszenia wyników po 30. tygodniu analizy. W okresie tym pacjenci nadal nie byli świadomi początkowej randomizacji (tj. do którego ramienia leczenia byli przypisani). Wobec powyższego, w analizie podstawowej w modelu obliczono wartości prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami dla tej grupy pacjentów jedynie na podstawie danych z badania za okres do 30. tygodnia (zob. Tabela 7).

SoC

W próbie klinicznej *EXPLORER-HCM* wykazano nieznaczną poprawę w ocenie NYHA do około 22. tygodnia badania pomimo tego, że większość pacjentów otrzymywała leczenie SoC jeszcze przed rozpoczęciem badania (schemat terapii nie uległ zmianie po włączeniu do badania). Efekt ten stabilizuje się w 22-26. tygodniu badania, a następnie pogarsza się stopniowo do około 46. tygodnia, wracając do oceny wyjściowej – dane przedstawiono na wykresie poniżej. Tak jak w ramieniu interwencji, w okresie pomiędzy badaniem *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-LTE* pacjenci nie byli świadomi początkowej randomizacji (tj. do którego ramienia leczenia byli przypisani).

Wykres 2. Średnia ocena wg NYHA w czasie, względem ramion leczenia (MAV+SoC vs SoC).



Wobec powyższego, w analizie podstawowej dla ramienia SoC przyjęto dane z oceny w 46. tygodniu badania. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto wartości prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami z 30. tygodnia (zob. Rozdział 11).

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wg klas NYHA w ocenianych punktach czasowych badania *EXPLORER-HCM* oraz oceny wyjściowej badania *EXPLORER-LTE* (tydzień 46) w podziale na przypisaną terapię (MAV+SoC vs SoC), po przeprowadzeniu procedury imputacji.

Tabela 7 Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (analiza podstawowa).

Okres czasu	MAV + SoC				SoC			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I ³	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 0. – 4.	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■

Okres czasu		MAV + SoC				SoC			
		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	NYHA IV ³	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 4. – 6.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 6. – 8.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 8. – 12.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12. – 14.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 14. – 18.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 18. – 22.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 22. – 26.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 26. – 30.	NYHA I	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 30. – 38. ¹	NYHA I					■	■	■	■

Okres czasu		MAV + SoC				SoC			
		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Tydzień 38. – 46. ^{1,2}	NYHA II					■	■	■	■
	NYHA III					■	■	■	■
	NYHA IV					■	■	■	■
	NYHA I					■	■	■	■
	NYHA II					■	■	■	■
	NYHA III					■	■	■	■
	NYHA IV					■	■	■	■

1 W tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa przejść dla okresów od 30. do 38. tygodnia oraz od 38. do 46. tygodnia raportowano dla 8 tygodni. Oszacowania te przeliczono na 4 tygodnie, aby mogły zostać wykorzystane w modelu (tj. w celu dostosowania do długości cyklu);

2 Tydzień 46. odnosi się do okresu oceny wyjściowej (dnia 0.) badania *EXPLORER-LTE*;

3 Do badania *EXPLORER-HCM* włączano pacjentów z niewydolnością w klasie II i III wg NYHA, w związku z czym dane dla klas I i IV nie były dostępne w pierwszym okresie oceny (Tydzień 0. – 4.);

NA oznacza punkt czasowy badania, w którym żaden pacjent nie kwalifikował się do określonej klasy NYHA.

5.2.2 Długoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami

Ocena długoterminowa przejść między stanami wg klas NYHA była stosowana od 30. tygodnia horyzontu analizy. Ze względu na stabilizację wyników w poszczególnych klasach NYHA w późniejszym okresie badania *EXPLORER-HCM* i *EXPLORER-LTE*, w ocenie długoterminowej nie symulowano przejść pomiędzy stanami według klas NYHA - pacjenci przypisani do ramienia MAV+SoC zachowują ocenę NYHA z 30. tygodnia, natomiast chorzy przypisani do ramienia SoC zachowują ocenę NYHA z 46. tygodnia.

5.3 Naturalna progresja choroby

W modelu oceniano długoterminowy wpływ stopniowego pogarszania się stanu zdrowia pacjentów, postępującego naturalnie wraz z wiekiem (proces nazywany dalej naturalną progresją choroby). W tabeli poniżej zestawiono wskaźniki naturalnej progresji choroby, wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Tabela 8 Roczne wskaźniki naturalnej progresji choroby.

Terapia	z NYHA I do NYHA II	z NYHA II do NYHA III	z NYHA III do NYHA IV	Źródło
MAV + SoC	■	■	■	Maron 2016, oraz badanie <i>EXPLORER-HCM</i> (Olivotto 2020)
SoC	4,55%	4,55%	4,55%	Maron 2016
SRT + SoC	4,55%	4,55%	4,55%	Maron 2016

5.4 Przerwanie leczenia mawakamtenem

W tabeli poniżej podsumowano dane wejściowe dotyczące przerwania leczenia mawakamtenem.

Tabela 9 Dane wejściowe dotyczące przerwania leczenia mawakamtenem.

Parametr	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Źródło
Przerwania terapii w wyniku wystąpienia ciężkich AEs lub innych powodów					
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w 30. tygodniu (horyzont krótkoterminowy)	■	■	■	■	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)
Roczny odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie po 30. tygodniu (horyzont długoterminowy)	■	■	■	■	Założenie w oparciu o EXPLORER-HCM
Przerwanie leczenia w 30. tygodniu ze względu na poprawę stanu pacjenta względem oceny wyjściowej wg NYHA					
Odsetek chorych, którzy osiągnęli poprawę względem oceny wyjściowej	■	■	■	■	EXPLORER-HCM
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w przypadku braku odpowiedzi mawakamtenem (ocena w 30. tygodniu)	■	■	■	■	Obliczenia w oparciu o EXPLORER-HCM
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg NYHA lub pVO ₂ względem oceny wyjściowej	■	■	■	■	
Odsetek chorych, których stan zdrowia wg NYHA uległ pogorszeniu względem oceny wyjściowej	■	■	■	■	EXPLORER-HCM
Odsetek pacjentów, których stan nie uległ zmianie względem oceny wyjściowej	■	■	■	■	

pVO₂ – szczytowe zużycie tlenu (z ang. *peak oxygen consumption*).

Przerwanie leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej rozumiano jako brak poprawy w ocenie objawów niewydolności w skali NYHA względem oceny wyjściowej (ocena przeprowadzana w 30. tygodniu badania).

W analizie wrażliwości testowano scenariusz, według którego leczenie mawakamtenem przerywano w przypadku braku poprawy stanu zdrowia w ocenie wg NYHA lub pVO₂ w porównaniu do wyników oceny wyjściowej oraz scenariusz, zgodnie z którym nie przerywano leczenia w przypadku pogorszenia stanu zdrowia pacjentów wg NYHA (zob. Rozdział 11).

5.5 Kolejne terapie oHCM

W analizie przyjęto, że po przerwaniu leczenia mawakamtenem wszyscy pacjenci (100%) będą otrzymywać SoC. W modelu możliwe było uwzględnienie terapii dizopiramidem, jednak ze względu na jego brak refundacji w ramach wykazu leków refundowanych (ograniczona możliwość stosowania w ramach RDTL), w niniejszej analizie nie uwzględniono takiej ścieżki leczenia.

5.5.1 Eskalacja leczenia

Przez pierwsze 30 tygodni wszyscy pacjenci otrzymujący terapię standardową kontynuowali leczenie początkowe, podobnie jak w grupie MAV+SoC. Jednakże po 30. tygodniach stały odsetek pacjentów eskalował do kolejnego leczenia skojarzonego, w zależności od ich klasy NYHAM.in. z powodu braku odpowiedzi na leczenie. W modelu możliwe było włączenie terapii dizopiramidem lub przeprowadzenie zabiegu zmniejszenia grubości przegrody (SRT, z ang. *septal reduction therapy*). Jak wspomniano powyżej, ze względu na brak refundacji dizopiramidu w modelu uwzględniono jedynie zastosowanie SRT.

W tabeli poniżej zestawiono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami pacjentów poddanych zabiegowi SRT.

Tabela 10 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami pacjentów poddanych SRT.

Źródło oszacowania	Klasa NYHA	Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami [%]			
		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Analiza podstawowa					
Dane od Wnioskodawcy (oszacowanie eksperckie, dane niepublikowane)	NYHA I	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■
Analiza wrażliwości					
Knyshov 2013	NYHA I	90,0	10,0	0,0	0,0
	NYHA II	53,4	44,1	2,5	0,0
	NYHA III	39,4	44,2	14,4	2,0
	NYHA IV	6,3	45,0	33,8	15,0
Dane od Wnioskodawcy (oszacowanie eksperckie, dane niepublikowane)	NYHA I	■	■	■	■
	NYHA II	■	■	■	■
	NYHA III	■	■	■	■
	NYHA IV	■	■	■	■

5.6 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W tabeli poniżej wyszczególniono zdarzenia niepożądane związane ze stosowanymi terapiami oraz częstość ich występowania. Zgodnie z założeniami modelu globalnego, uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, natomiast wszystkie inne AEs raportowane w trakcie terapii (niezwiązane z leczeniem) zostały wykluczone.

Tabela 11 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

AE	MAV + SoC [%], N = 123		SoC [%], N = 128		Monoterapia SoC po zabiegu SRT [%]
	n (%)	wskaźnik 4-tygodniowy	n (%)	wskaźnik 4-tygodniowy	
Omdlenie	2 (1,6)	0,22	1 (0,8)	0,10	0,10
Przemijający atak niedokrwienności	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	0,00	2 (1,6)	0,21	0,21
Źródło	EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)		Założenie przyjęte w modelu – wartości takie jak w monoterapii SoC

5.7 Śmiertelność

Aby odzwierciedlić zwiększoną śmiertelność związaną z kardiomiopatią względem ciężkości objawów niewydolności (odpowiednio: II, III i IV NYHA), w modelu zastosowano współczynniki HR lub RR, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12 Współczynniki HR lub RR dla każdej klasy NYHA w porównaniu z NYHA I.

I				

Oprócz współczynników śmiertelności względem NYHA, w modelu uwzględniono wpływ SRT na śmiertelność, biorąc pod uwagę, że u części pacjentów nastąpił zgon podczas zabiegu.

W modelu przyjęto ryzyko zgonu w wysokości 1,12% i 1,27% u pacjentów poddawanych odpowiednio dla ablacji alkoholowej oraz miektomii z analizy *Bytyçi 2020*, szacując średnią ważoną wynoszącą 1,20% jako naliczana jednorazowo śmiertelność w wyniku przeprowadzenia SRT.

W modelu do oceny śmiertelności wykorzystano polskie tablice trwania życia (*GUS 2023*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2022 roku. Wykorzystane tablice trwania życia przedstawiono w załączniku (Załącznik 16.4).

6 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, w modelu stanom zdrowotnym przypisano odpowiednie wartości użyteczności stanów zdrowia.

6.1 Użyteczności przyjęte w modelu

Biorąc pod uwagę wyniki przeglądu systematycznego (zob. Załącznik 16.3) do analizy podstawowej wykorzystano użyteczności wyznaczone na podstawie analizy HRQoL w badaniu *EXPLORER-HCM*. Do badania włączani byli pacjenci zgodni z definicją populacji docelowej, otrzymywali oni wnioskowaną interwencję (bądź placebo), a także z oczywistych powodów takie postępowanie zapewnia pełną zgodność ocenianych stanów w ramach oceny QoL, ze stanami uwzględnionymi w modelu. Wartości przyporządkowane poszczególnym stanom według NYHA przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Wartości użyteczności stanów zdrowia względem klas NYHA, przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowotny wg NYHA	Użyteczność	Źródło/założenie
NYHA I	■	EXPLORER-HCM ¹
NYHA II	■	
NYHA III	■	
NYHA IV	■	

Ze względu na małą liczbę wyników przyjęto wartość dla NYHA III

1 Dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę.

W analizie wykorzystano wartości dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem, które różnią się nieco od wyników odnalezionych w publikacji *Xie 2022* (zob. Załącznik 16.3.2), co może wynikać z różnic wag specyficznych dla danego kraju (w danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wykorzystano wagi specyficzne dla Wielkiej Brytanii, natomiast w publikacji *Xie 2022* – dla Stanów Zjednoczonych). Wartości użyteczności z analizy *Xie 2022* testowano w ramach analizy wrażliwości.

7 Analiza kosztów

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty lekowe terapii mawakamtenem oraz beta-blokerami (propranolol) i blokerami kanału wapniowego (diltiazem, werapamil),
- koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania,
- koszty opieki zdrowotnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z leczeniem. W ramach analizy szacowano również koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta (PPP+P), jednakże ze względu na marginalną różnicę osiągniętych kosztów w niniejszej analizie pominięto obliczenia z perspektywy wspólnej.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ:

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2024 r. (MZ 11/12/2023),
- Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2023 r. (DGL 01/02/2024)

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

7.1 Koszty jednostkowe leków

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Camzyos w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, przyjęte zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Koszty jednostkowe opakowań leku Camzyos.

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
Camzyos, 28 kaps. a 2,5 mg	██████████	██████████
Camzyos, 28 kaps. a 5,0 mg	██████████	██████████
Camzyos, 28 kaps. a 10 mg	██████████	██████████
Camzyos, 28 kaps. a 15 mg	██████████	██████████

Ceny jednostkowe chlorowodoru propranololu, chlorowodoru diltiazemu oraz werapamilu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2024 r. Ze względu na różnicę w cenach jednostkowych między produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, ceny efektywne obliczono jako średnie ważone liczbą zrefundowanych opakowań podaną w raporcie refundacyjnym o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2023 r. (DGL 01/02/2024). Oszacowane ceny jednostkowe substancji stosowanych w ramach leczenia SoC zestawiono poniżej.

Tabela 15. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w schemacie SoC.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
Propranolol	0,0041 zł/mg	
Diltiazem	0,0023 zł/mg	MZ 11/12/2023 i DGL 01/02/2024
Werapamil	0,0025 zł/mg	

Koszty jednostkowe wraz ze zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

7.2 Zużycie leków i kosztów cyklu leczenia

Liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu wpływu na budżet płatnika obliczono na podstawie planowanego dawkowania leków. W niniejszej analizie przyjęto następujące schematy dawkowania:

- zgodnie z proponowanym programem lekowym, lek Camzyos podawany jest doustnie w dawkach 2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz dziennie, przy czym dana może być realizowana jedynie przy zastosowaniu jednej kapsułki o właściwej dawce,
- propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu stosowany jest w dawce od 10 mg do 40 mg, trzy lub cztery razy na dobę. W niniejszej analizie

konserwatywnie przyjęto najmniejsze zużycie substancji czynnej, tzn. stosowanie dawki 10 mg trzy razy dziennie (*ChPL Propranolol Aurovitas*),

- werapamil stosowany jest w początkowej dawce 40 mg trzy razy dziennie, po czym dawka może zostać zwiększona do maksymalnie 480 mg na dzień. W analizie uwzględniono dawkowanie 80 mg trzy razy na dobę (*PTK 2019*),
- diltiazem początkowo podawany jest w dawce 60 mg trzy razy dziennie, po czym możliwe jest zwiększenie dawki do maksymalnie 360 mg na dzień. W obliczeniach przyjęto dawkowanie w schemacie 60 mg trzy razy na dobę.

Zgodnie z protokołem badania *EXPLORER-HCM* u części pacjentów leczonych mawakamtenem konieczne było czasowe przerwanie terapii lub pominięcie dawki. Oszacowano, że odsetek pacjentów, u którego nie przzerwano terapii wynosi ██████%. Niniejszą wartość zastosowano jako rzeczywistą intensywność dawkowania (RDI) produktu leczniczego Camzyos w wariantie podstawowym.

Zużycie poszczególnych substancji czynnych zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Zużycie substancji czynnych.

Substancja czynna	Schemat dawkowania	RDI	Zużycie substancji czynnych na cykl [28 dni]
Camzyos	2,5 mg raz na dobę	█████%	█████
	5,0 mg raz na dobę		█████
	10 mg raz na dobę		█████
	15 mg raz na dobę		█████
Propranolol	10 mg trzy razy na dobę	100%	840 mg
Diltiazem	60 mg trzy razy na dobę	100%	5 040 mg
Werapamil	80 mg trzy razy na dobę	100%	6 720 mg

W analizie przyjęto, że terapia blokerami kanału wapniowego realizowana jest z wykorzystaniem diltiazemu oraz werapamilu (po 50%), natomiast jako leczenie β -blokerami uznano terapię propranololem. Do obliczenia kosztów leczenia w ramieniu SoC wykorzystano dane z badania *EXPLORER-HCM*, zgodnie z którymi terapię β -blokerami otrzymało ██████% pacjentów, natomiast u ██████% zastosowano leczenie blokerami kanału wapniowego. Oszacowane tygodniowe koszty terapii ponoszone w obu ramionach przedstawia

Tabela 17. Koszty leczenia oHCM w przeliczeniu na 28-dniowy cykl.

Schemat dawkowania	Koszt terapii/cykl
MAV+SoC	■
SoC	5,38 zł

7.3 Koszty podania leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że podanie ich nie będzie wymagało wizyty pacjenta w odpowiednim ośrodku, natomiast wydanie leku będzie się odbywało w trakcie wizyty diagnostycznej. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, że koszt podania leków drogą doustną nie będzie wiązał się z dodatkowymi kosztami (koszt podania równy 0 zł).

7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z proponowanymi warunkami refundacji terapii mawakamtenem wnioskuje się o utworzenie nowego programu lekowego, w ramach którego będzie realizowane leczenie objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej. W związku z powyższym koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów oszacowano w pełni w oparciu o koszty poszczególnych świadczeń w warunkach polskiego systemu zdrowia oraz częstości ich wykonywania zgodnie z danymi uzyskanymi od Wnioskodawcy.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego przy kwalifikacji do leczenia mawakamtenem konieczne jest wykonanie genotypowania pacjentów pod kątem cytochromu *CYP2C19* w celu ustalenia odpowiedniej dawki mawakamtenu. W danych NFZ i MZ nie odnaleziono świadczenia, które odpowiadałoby wykonaniu powyższego testu genetycznego, dlatego koszt badania oszacowano na podstawie cenników laboratoriów diagnostycznych. W poniższej tabeli zestawiono odnalezione wyceny badań.

Tabela 18. Koszt genotypowania *CYP2C19*.

Koszt badania	Źródło
664,00 zł	ALAB ¹
660,00 zł	Genomed ²

¹ https://sklep.alablaboratoria.pl/badanie/8986/metabolizm_klopidogrelu_-_genotypowanie_cyp2c19?shop-location-province=5&shop-location-city=all&shop-location-city=52&shop-location-punkt=all&punkty_id=9936&p_id=9936&tab= [data ostatniego dostępu: 08.10.2023 r.]

² <https://diagnostyka.genomed.pl/pl/wyszukiwarka-badan/?qproduct=CYP2C19-1&type=shop.Product> [data ostatniego dostępu: 08.10.2023 r.]

Koszt badania	Źródło
630,00 zł	Gabos ³
550,00 zł	Med Heart ⁴
626,00 zł	Średnia wycena badania genotypowania CYP2C19

Na podstawie odnalezionych cenników badań w poszczególnych laboratoriach obliczono średni koszt genotypowania CYP2C19, który oszacowano na **626,00 zł**. Koszt ten naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia mawakamtenem.

Jako świadczenia związane z monitorowaniem pacjentów w trakcie leczenia mawakamtenem w połączeniu z SoC oraz w ramieniu komparatora przyjęto badanie echokardiograficzne oraz wizyty pacjenta u lekarza specjalisty. Koszt badania ECHO przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.30.00.0000017 „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu”, którego koszt oszacowano na 173,68 zł. Z kolei wizyta u lekarza specjalisty rozliczana jest jako świadczenie 5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” o koszcie 125,25 zł. Zebrane wyceny świadczeń przedstawia kolejna tabela.

Tabela 19. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem pacjentów w trakcie terapii (załącznik nr 5a do zarządzenia Nr NFZ 57/2023/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena świadczenia*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	125,25 zł
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104	173,68 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,67 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Zgodnie z zapisami programu lekowego po upływie 4. i 8. tygodni od rozpoczęcia terapii należy wykonać badanie ECHO, po czym badanie może być wykonywane co 12 tygodni. W celu uwzględnienia tego kryterium w analizie w cyklach 1 - 3 naliczono wykonanie badania ECHO. Dla pozostałych cykli oszacowano koszt monitorowania pacjentów w trakcie terapii. W obliczeniach uwzględniono częstotści wykonywania poszczególnych świadczeń na podstawie danych uzyskanych od Wnioskodawcy, w rozróżnieniu na klasę NYHA. Cykliczny koszt monitorowania pacjentów w trakcie leczenia w rozróżnieniu na klasę NYHA przedstawiono poniżej.

³ <https://gaboscm.pl/wp-content/uploads/2023/02/Cennik-badan-laboratorium.pdf> [data ostatniego dostępu: 08.10.2023 r.]

⁴ <http://medheart.pl/wp-content/uploads/2018/06/Cennik-badania-MedHeart.pdf> [data ostatniego dostępu: 08.10.2023 r.]

Tabela 20. Koszt monitorowania pacjentów.

Klasa NYHA	Częstość wykonywania świadczenia [rok]		Łączny koszt monitorowania
	Badanie ECHO	Wizyty u lekarza specjalisty	
NYHA I	■	■	■
NYHA II	■	■	■
NYHA III	■	■	■
NYHA IV	■	■	■

Koszt monitorowania naliczono cyklicznie od 4. cyklu przebywania pacjentów na terapii. Poza standardowo stosowanym leczeniem farmakologicznym u części pacjentów zostanie wykonany zabieg mikiotomii lub ablacji alkoholowej. W związku z tym oszacowano jednorazowy koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów po wykonaniu operacji, jednakowy dla wszystkich klas NYHA. Jednorazowy koszt monitorowania pacjentów po operacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Jednorazowy koszt monitorowania stanu pacjentów po operacji.

Świadczenie	Koszt świadczenia	Częstość wykonywania świadczenia	Całkowity koszt
Badanie ECHO	173,68 zł	■	■
Wizyta u lekarza specjalisty	125,25 zł	■	■
Monitorowanie stanu pacjentów po zabiegu			■

Poza bezpośrednimi kosztami monitorowania pacjentów w trakcie terapii uwzględniono również koszty opieki zdrowotnej powiązanej z leczeniem pacjentów z oHCM. W tym celu wykorzystano częstości wykonywania świadczeń podane przez Wnioskodawcę oraz koszty poszczególnych świadczeń odpowiednie dla polskiego systemu zdrowia. Częstości wraz z kosztami poszczególnych świadczeń zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Świadczenia stosowane w ramach opieki zdrowotnej pacjentów z oHCM.

Świadczenie	Częstość wykonania świadczenia [na rok]		Koszt świadczenia	Źródło
	NYHA II	NYHA III		
Wizyta u lekarza specjalisty	■	■	125 zł	5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, 57/2023/DSOZ
Wizyta u lekarza	■	■	73 zł	5.30.00.0000011 „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, 57/2023/DSOZ
Wizyta w szpitalu (planowana)	■	■	13 288 zł	Statystyki.nfz.gov.pl

Świadczenie	Częstość wykonania świadczenia [na rok]		Koszt świadczenia	Źródło
	NYHA II	NYHA III		
Wizyta w szpitalu (nieplanowana)	■	■	9 430 zł	Statystyki.nfz.gov.pl
Wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)	■	■	1 010 zł	NFZ 8/2024/DSM
Wizyta na oddziale chorób wieńcowych	■	■	32 797 zł	Statystyki.nfz.gov.pl
Badanie ECHO	■	■	174 zł	5.30.00.0000017 „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu”, 57/2023/DSOZ
Badanie EKG 12-odprowadzeniowe	■	■	1 347 zł	Statystyki.nfz.gov.pl
Badane rezonansu magnetycznego serca	■	■	1 352 zł	NFZ 190/2023/DSOZ
Ergospirometria	■	■	125 zł	5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, 57/2023/DSOZ
Badanie BNP lub NT-proBNP	■	■	18 zł	5.30.00.0000002 „W02 Świadczenie receptowe”, 57/2023/DSOZ
Badanie troponiny I T	■	■	125 zł	5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, 57/2023/DSOZ
Wszczepienie defibrylatora	■	■	40 811 zł	Statystyki.nfz.gov.pl
Wszczepienie rozrusznika serca	■	■	18 150 zł	Statystyki.nfz.gov.pl

Na podstawie powyższych wartości oszacowano koszt opieki zdrowotnej naliczany w tygodniowych cyklach analizy BIA. Oszacowane wartości przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Cykliczny koszt opieki zdrowotnej pacjentów z oHCM.

Klasa	Cykliczny koszt opieki zdrowotnej	Roczny koszt opieki zdrowotnej
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■

Powyższe koszty naliczono we wszystkich cyklach obliczeniowych analizy ekonomicznej.

7.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją poważnego zdarzenia niepożądanego. Koszt hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodem w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 24. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl dla 2022 r.).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Omdlenie	E71 Omdlenie i zapad	5 033	1 616,3		2 780,04 zł
Przejściowy atak niedokrwienny	A46 Przemijające niedokrwienie mózgu	9 066	2 215,52		3 810,69 zł
Zastoinowa niewydolność serca	E33 Wszczepienie/wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT) *	1 109	19 632,9	1,72 zł	33 768,59 zł
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	F47F Choroby infekcyjne jelit < 66 r.ż.	1 414	1 980,01		3 405,62 zł
Zakażenie dróg moczowych	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	11 708	1 643,92		2 827,54 zł

W następnej tabeli przedstawiono częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych obliczone na podstawie danych z publikacji *Olivotto 2020*.

Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (*Olivotto 2020*).

Zdarzenie niepożądane	MAV+SoC	SoC
Omdlenie	0,22%	0,10%
Przejściowy atak niedokrwienny	0,00%	0,10%

Zdarzenie niepożądane	MAV+SoC	SoC
Zastoinowa niewydolność serca	0,00%	0,10%
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0,00%	0,10%
Zakażenie dróg moczowych	0,00%	0,21%

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych po uwzględnieniu częstości ich występowania zaczerpniętych z badania *Olivotto 2020* w przeliczeniu na 28-dniowe cykle przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło częstości AEs
MAV+SoC	6,03 zł/cykl	<i>Olivotto 2020</i>
SoC	51,48 zł/cykl	

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono cyklicznie w modelu obliczeniowym.

7.6 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono na podstawie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej dla empagliflozyny, *AE Jardiance 2022*. W analizie obliczono koszt zgonu związany z przyczynami sercowo-naczyniowymi na podstawie kosztu hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Przyjęto przy tym uproszczone założenie, że wszyscy pacjenci przed zgonem będą hospitalizowani. W poniższej tabeli przedstawiono wyceny hospitalizacji przyjęte w obliczeniach.

Tabela 27. Koszt opieki końca życia.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji zakończona zgonem	Udział	Średnia wartość wyceny hospitalizacji	Wycena punktu rozliczeniowego	Średni koszt hospitalizacji
E53G Niewydolność krążenia	160 906	17 314	63,95%	4 016,38	1,72 zł	6 908,17 zł
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	33 433	9 759	36,05%	7 273,39		12 510,23 zł
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca						8 927,55 zł

Łączny koszt opieki końca życia oszacowano na 8 927,55 zł.

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła kierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) wartości użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.

8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania mawakamtenu we wskazaniu leczenia kardiomiopatii

przerostowej zawężającej (Załącznik 16.2). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 14).

8.3 Walidacja zewnętrzna

8.3.1 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania *EXPLORER-HCM*

W celu zweryfikowania, czy przeprowadzone w modelu ekonomicznym obliczenia wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowanych w badaniu *EXPLORER-HCM*, porównano wyniki odnalezione w publikacji głównej badania (*Olivotto 2020*) z danymi oszacowanymi w modelu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Porównanie oceny niewydolności serca pacjentów według klas NYHA u chorych na oHCM (MAV+SoC vs SoC) – ocena w 30. tygodniu leczenia.

NYHA	Model ekonomiczny		<i>EXPLORER-HCM</i>	
	MAV+SoC	SoC	MAV+SoC	SoC
I	50,1%	21,2%	49,6%	21,1%
II	42,8%	58,5%	42,3%	57,8%
III	6,6%	19,7%	6,5%	19,5%
IV	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Odsetki pacjentów w poszczególnych klasach NYHA, zarówno w ramionach ocenianych produktów leczniczych jak i ich komparatorów nie różniły się znacząco, w związku z czym uznano wyniki modelu za pozytywnie zwalidowane.

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości oraz źródła parametrów modelu przyjętych w wariancie podstawowym analizy.

Tabela 29. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Kategoria	Parametr/założenie	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne			
Charakterystyka wyjściowa populacji	Płeć, średni wiek oraz odsetki pacjentów w poszczególnych klasach NYHA	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 5, Rozdział 5.1)	Badanie <i>EXPLORER-HCM CSR</i> (dane niepublikowane)
Parametry kliniczne			
Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia: krótkoterminowe (pierwsze 30 tygodni)	W oparciu o badanie <i>EXPLORER-HCM</i> (dla obu ramion leczenia), przypisane brakującym obserwacjom przy użyciu założenia LOCF	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 7, Rozdział 5.2.1.3)	Badanie <i>EXPLORER-HCM</i> (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem)
Parametry związane z przerwaniem terapii mawakamtenem			
Przerwanie leczenia z powodu AEs lub z innych powodów	Odsetek przerwania leczenia z powodu ciężkich AEs w 30. tygodniu badania klinicznego (ocena krótkoterminowa)	■	Badanie <i>EXPLORER-HCM</i>
	Roczny wskaźnik przerwania leczenia, ocena po 30. tygodniu (ocena długoterminowa)	■	Założenie w oparciu o badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>
Z powodu braku odpowiedzi na leczenie	Przerwanie leczenia w przypadku braku poprawy wg oceny NYHA – ocena w momencie zakończenia badania, w porównaniu do oceny wyjściowej	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 9, Rozdział 5.4)	Badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>
Rozkład leczenia pacjentów, u których przerwano terapię mawakamtenem	Wszyscy pacjenci powracają do leczenia SoC	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 9, Rozdział 5.4)	W oparciu o dane od Wnioskodawcy
Pozostałe parametry kliniczne			
Naturalna progresja choroby	Progresja choroby w ocenie NYHA	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 8, Tabela 9, Rozdział 5.3)	<i>Maron 2016, Maron 2018</i>
Częstość występowania AEs	MAV+ SoC	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 11, Tabela 9, Rozdział 5.6)	Badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>
	SoC		Badanie <i>EXPLORER-HCM (Olivotto 2020)</i>

Kategoria	Parametr/założenie	Wartość	Źródło/komentarz
	SRT + SoC		Założenie, tak jak w ramieniu i SoC w badaniu <i>EXPLORER-HCM</i>
	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (względem wieku)	Załącznik 16.4	<i>GUS 2023</i>
Dane dotyczące śmiertelności	Śmiertelność związana z oHCM wg NYHA,	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 12, Tabela 9, Rozdział 5.7)	Analiza <i>Humedica EMR</i> (dane niepublikowane)
	Ryzyko zgonu w wyniku SRT	1,20%	Obliczone na podstawie <i>Bytyçi 2020</i>
Parametry użyteczności			
Użyteczności stanów zdrowia (wg klasyfikacji NYHA)	Niezależnie od ramienia leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 13, Tabela 9, Rozdział 6.1)	Badanie <i>EXPLORER-HCM</i> , dane od Wnioskodawcy
Parametry dotyczące kosztów i zasobów			
Koszty jednostkowe leków	Koszty jednostkowe opakowań mawakamtenu	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 14, Rozdział 7.1)	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
	Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach SoC	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 15, Rozdział 7.17.2)	<i>MZ 11/12/2023, DGL 01/02/2024</i>
Koszty terapii mawakamtenem	Koszt w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 2, Rozdział 7.2)	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Koszty terapii SoC	Koszt w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 2, Rozdział 7.27.1)	<i>MZ 11/02/2023, DGL 01/02/2024</i>
Koszty podania leczenia	Podanie doustne leku	0 zł	Przyjęto, że podanie leku nie będzie wymagało wizyty w ośrodku; wydanie leku będzie się odbywało w trakcie wizyty diagnostycznej
Koszty diagnostyki	Koszt genotypowania <i>CYP2C19</i>	626,00 zł	Oszacowane na podstawie ceników laboratoriów diagnostycznych (zob. Tabela 18, Rozdział 7.4)
Koszty monitorowania leczenia	Koszty wyszczególnione względem klas NYHA	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 20, Rozdział 7.4)	W oparciu o <i>NFZ 57/2023/DSOZ</i>
Cykliczny koszt opieki zdrowotnej	Koszty wyszczególnione względem klas NYHA pacjentów z oHCM	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 23, Tabela 20, Rozdział 7.4)	W oparciu o Tabela 18, <i>NFZ 57/2023/DSOZ, statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 8/2024/DSM, NFZ 190/2023/DSOZ</i> oraz dane od Wnioskodawcy
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty wyszczególnione w podziale na ramiona leczenia (MAV+SoC vs SoC)	MAV+SoC: 6,03 zł/cykl SoC: 51,48 zł/cykl	<i>statystyki.nfz.gov.pl, Olivotto 2020</i>

Kategoria	Parametr/założenie	Wartość	Źródło/komentarz
	Koszty opieki końca życia	8 927,55 zł	Obliczenia na podstawie założeń przyjętych w analizie ekonomicznej dla empagliflozyny, <i>AE Jardiance 2022</i>

BB – beta-blokery;

CCB – blokery kanału wapniowego;

LOCF – z ang. *last observation carried forward*; założenie, według którego w przypadku braku oceny NYHA u danego pacjenta wykorzystano dane z ostatniej dokonanej oceny u tego pacjenta;

SRT – zabieg redukcji przegrody (z ang. *septal reduction therapy*).

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

9.2.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

W kierunkowej analizie testowano 28 parametrów, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 30. Parametry modelu testowane w kierunkowej analizie wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
1	Dyskontowanie kosztów	5%	0%	6%	W wariacie minimalnym przyjęto arbitralnie brak dyskontowania; w wariacie maksymalnym 6%
2	Dyskontowanie efektów	3,5%	0%	5%	W wariacie minimalnym przyjęto arbitralnie brak dyskontowania; w wariacie maksymalnym 5%
3	Odsetek pacjentów w klasie NYHA II	■	■	■	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
4	Roczny odsetek przerwania leczenia, po 30 tyg.	■	■	■	Zastosowano rozkład Gamma
5	Współczynnik śmiertelności w klasie NYHA I	■	■	■	Zastosowano rozkład log-normalny
6	Współczynnik śmiertelności w klasie NYHA II	■	■	■	Zastosowano rozkład log-normalny

Nr	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
7	Współczynnik śmiertelności w klasie NYHA III	■	■	■	Zastosowano rozkład log-normalny
8	Współczynnik śmiertelności w klasie NYHA IV	■	■	■	Zastosowano rozkład log-normalny
9	Koszt leczenia propranololem [zł]	PPP: 1,84 PPP+P: 3,88	PPP: 1,66 PPP+P: 3,49	PPP: 2,02 PPP+P: 4,27	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
10	Koszt leczenia diltiazemem [zł]	PPP: 7,20 PPP+P: 11,61	PPP: 6,48 PPP+P: 10,45	PPP: 7,92 PPP+P: 12,77	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
11	Koszt leczenia werapamilem [zł]	PPP: 3,50 PPP+P: 5,90	PPP: 3,15 PPP+P: 5,31	PPP: 3,85 PPP+P: 6,49	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
12	Koszt ablacji alkoholowej [zł]	30 563,57	27 507,22	33 619,93	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
13	Koszt miectomii (27 507,22-33 619,93)	30 563,57	27 507,22	33 619,93	Przyjęto błąd standardowy w wysokości +/-10%
14	Koszt opieki terminalnej (7 263,81- 10 760,28)	8 927,55	7 263,81	10 760,28	Zastosowano rozkład Gamma

Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.

9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tabela 31 przedstawia testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 31. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
1	Brak dyskontowania kosztów i efektów	Stopa dyskonta kosztów: 5,0% Stopa dyskonta efektów: 3,5%	Stopa dyskonta kosztów: 0% Stopa dyskonta efektów: 0%	Zgodnie z AOTMiT 2016
2	Przyjęcie wartości prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu SoC z okresu 30 tygodni	Wartości TP z okresu 46 tygodni badania <i>EXPLO-RER-HCM</i>	Wartości TP z okresu 30 tygodni badania <i>EXPLO-RER-HCM</i>	Alternatywne wartości prawdopodobieństwa przejścia obliczone dla okresu pierwszych 30 tygodni terapii mawakamtenem
3	Początkowy odsetek pacjentów w stanie NYHA II i NYHA III po 50%	■ ■	■ ■	Założenie własne

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
4	Nieuwzględnienie pełnej refundacji leków z katalogu D2 u pacjentów w wieku 65+	Pełna refundacja leków z katalogu D2 u pacjentów w wieku 65+	Odpłatność pacjentów wg katalogu A1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia	Założenie usunięcia leków uwzględnionych w modelu z katalogu leków w pełni refundowanych u osób w wieku 65+
5	Jednakowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w obu ramionach analizy	MAV+SoC: 6,03 zł/cykl SoC: 51,48 zł/cykl	MAV+SoC: 51,48 zł/cykl SoC: 51,48 zł/cykl	Założenie o jednakowej częstości występowania zdarzeń niepożądanych niezależnie od leczenia farmakologicznego
6	Przerwanie leczenia w przypadku braku poprawy stanu zdrowia wg klasy NYHA lub pVO2	Przerwanie leczenia w przypadku braku poprawy stanu zdrowia wg klasy NYHA	Przerwanie leczenia w przypadku braku poprawy stanu zdrowia wg klasy NYHA lub pVO2	Kryterium przerwania leczenia zgodne z badaniem <i>EXPLORER-HCM</i>
7	Zestaw użyteczności na podstawie <i>Xie 2022</i>	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	NYHA I: 0,95 NYHA II: 0,85 NYHA III: 0,70 NYHA IV: 0,70	Użyteczności z badania <i>EXPLORER-HCM</i> obliczone dla populacji pacjentów z USA
8	Długość horyzontu czasowego równa 20 lat	Dożywni (41 lat)	20 lat	Założenie własne
9	Długość horyzontu czasowego równa 30 lat	Dożywni (41 lat)	30 lat	Założenie własne
10	Nieprzerywanie leczenia w przypadku pogorszenia klasy NYHA	Przerwanie leczenia w przypadku wzrostu klasy NYHA	Kontynuacja leczenia niezależnie od zmiany klasy NYHA	Założenie własne

TP – prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami (z ang. *Transition Probabilities*)

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 11.2.

9.1 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Inputs' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznaną była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności CV = 10%).

Tabela 32. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Początkowy odsetek pacjentów w danej klasie NYHA	dirichleta	Przypisano rozkłady dirichleta o 10% współczynnika zmienności

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Współczynniki śmiertelności	log-normalny	Przypisano rozkłady log-normalny o 10% współczynnika zmienności
Użyteczności stanu zdrowia	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności
Częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności
Koszty leczenia farmakologicznego i operacji	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Koszty diagnostyki, monitorowania, opieki medycznej i zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Prawdopodobieństwo przejścia między klasami NYHA	dirichleta	Przypisano rozkłady dirichleta o 10% współczynnika zmienności
Odsetek mężczyzn	beta	Przypisano rozkłady beta o 10% współczynnika zmienności
Początkowy wiek pacjentów	normalny	Przypisano rozkłady normalny o 10% współczynnika zmienności

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12.

10 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W ramach analizy kosztów użyteczności przedstawione wyniki dotyczą horyzontu dożywotniego, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

10.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenie objawowej (NYHA II-III) kardiomiopatii przerostowej zawężającej.

Tabela 33. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	MAV + SoC	SoC	Inkrementalne
Koszt leku Camzyos (z RSS)	████████	0 zł	████████
Koszt leku Camzyos (bez RSS)	████████	0 zł	████████
Pozostałe koszty lekowe	1 273 zł	1 832 zł	-560 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty opieki medycznej	110 911 zł	197 851 zł	-86 940 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 790 zł	6 275 zł	-2 485 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	8 270 zł	10 642 zł	-2 372 zł
Koszty opieki terminalnej	4 575 zł	5 044 zł	-469 zł
łącznie (z RSS)	████████	221 645 zł	████████
łącznie (bez RSS)	████████		████████

Całkowity koszt leczenia objawowej (NYHA II-III) kardiomiopatii przerostowej zawężającej wzrasta o około ██████████ zł, przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia

ryzyka. Za wzrost wydatków odpowiadają zwiększone koszty leku Camzyos – w przypadku pozostałych kosztów zastosowanie leczenia mawakamtenem jako terapią dodaną do SoC generuje oszczędności.

Tabela 34. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Ramię leczenia	Uzyskane lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)
MAV+SoC	11,66	9,56
SoC	10,33	7,98
Inkrementalne	1,34	1,58

Po dołączeniu mawakamtenu do optymalnej farmakoterapii oczekuje się wzrostu lat życia skorygowanych o jakość w wysokości 1,58 QALY oraz lat życia w wysokości 1,34 LY.

10.2 Wyniki analizy inkrementalnej

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki inkrementalne wyniki analizy kosztów użyteczności oraz wyniki analizy progowej.

Tabela 35. Wyniki inkrementalne analizy kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria	MAV+SoC	SoC	Inkrementalne MAV+SoC vs SoC
Z uwzględnieniem RSS			
Całkowite koszty	████████	221 645 zł	████████
Uzyskane QALY	9,56	7,98	1,58
Uzyskane LY	11,66	10,33	1,34
ICUR [za QALY]			████████
ICER [za LY]			████████
Bez uwzględnienia RSS			
Całkowite koszty	████████	221 645 zł	████████
Uzyskane QALY	9,56	7,98	1,58
Uzyskane LY	11,66	10,33	1,34
ICUR [za QALY]			████████
ICER [za LY]			████████

Główny wynik analizy kosztów użyteczności, czyli wartość wskaźnika ICUR oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na ██████████ zł/QALY w wariantcie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Wartość ta znajduje się ██████████ ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 190 380 zł/QALY, co oznacza, że mawakamten należy uznać na interwencję ██████████ w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, przy równoczesnym

odnotowaniu znacznych korzyści zdrowotnych, w szczególności w zakresie lat życia skorygowanych o jakość.

W przypadku braku uwzględnienia RSS wartość wskaźnika ICUR wzrasta do [REDAKTOWANO] zł/QALY. Należy pamiętać, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Camzyos.

Wartość wskaźnika ICER w wariacie z RSS wynosi [REDAKTOWANO]

10.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Camzyos®, przy których (w przypadku analizy kosztów-użyteczności) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (190 380 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Camzyos®.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Proponowane warunki refundacji		
Camzyos, 28 kaps. a 2,5 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Camzyos, 28 kaps. a 5,0 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Camzyos, 28 kaps. a 10 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Camzyos, 28 kaps. a 15 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wyniki analizy progowej		
Camzyos, 28 kaps. a 2,5 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Camzyos, 28 kaps. a 5,0 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Camzyos, 28 kaps. a 10 mg	████████	████████
Camzyos, 28 kaps. a 15 mg	████████	████████

11 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości warianty oraz scenariusze przedstawiono w Rozdziale 9.2. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono osobno wyniki analizy kierunkowej oraz scenariuszowej, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS. Numeracja wariantów pokrywa się z numeracją przedstawioną wcześniej.

11.1 Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości

Wariant z uwzględnieniem RSS

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantach minimalnym (Tabela 37) oraz maksymalnym (Tabela 38), z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Tabela 37. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
AP	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	9,56	328 102 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	12,86	221 645 zł	10,35	██████	2,50	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	8,86	205 690 zł	7,39	██████	1,46	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,59	██████	██████	██████	██████

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
5	██████	██████	9,80	221 870 zł	8,02	██████	1,78	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	9,80	226 679 zł	8,27	██████	1,53	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	9,64	232 686 zł	8,14	██████	1,50	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	9,58	224 893 zł	8,02	██████	1,56	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	9,56	221 610 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	9,56	221 632 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	9,56	221 626 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	9,56	221 587 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
13	██████	██████	9,56	221 585 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
14	██████	██████	9,56	220 705 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████

Tabela 38. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
AP	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	9,56	207 393 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	8,58	221 645 zł	7,25	██████	1,33	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	10,26	237 600 zł	8,56	██████	1,70	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	9,55	221 645 zł	7,98	██████	1,57	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	9,31	221 405 zł	7,94	██████	1,37	██████	██████	██████	██████

Camzyos® (mavakamten)

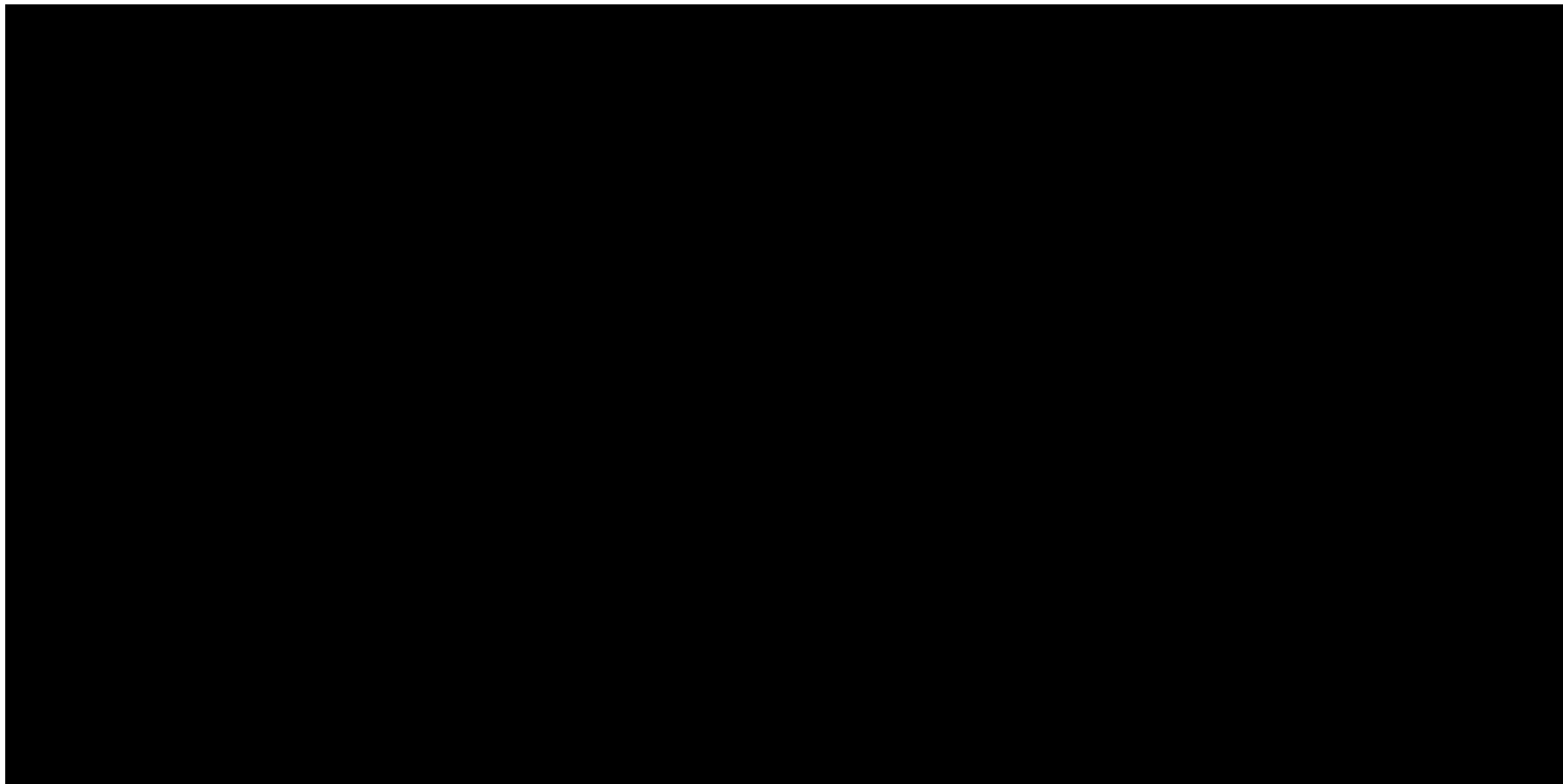
w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
6	██████	██████	9,32	216 460 zł	7,68	██████	1,63	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	9,48	210 967 zł	7,82	██████	1,66	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	9,54	218 814 zł	7,94	██████	1,60	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	9,56	221 679 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	9,56	221 658 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	9,56	221 663 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	9,56	221 702 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
13	██████	██████	9,56	221 705 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
14	██████	██████	9,56	222 680 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████

W ramach analizy kierunkowej z perspektywy płatnika publicznego odnotowano rozrzut wyników – wartości ICUR w wariancie uwzględniającym RSS wahały się od ██████ zł/QALY (w wariancie minimalnym scenariusza 2, w którym testowano brak dyskontowania efektów) do ██████ zł/QALY (w wariancie dotyczącym niższej stopy dyskontowania kosztów).

Na wykresie poniżej w sposób graficzny przedstawiono zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości w przypadku uwzględnienia proponowanych przez Wnioskodawcę warunków RSS.

Wykres 3. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – wariant min i max, z uwzględnieniem RSS.



Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Wariant nieuwzględniający RSS

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości w wariantach minimalnym (Tabela 39) oraz maksymalnym (Tabela 40), z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Tabela 39. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
AP	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	9,56	328 102 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	12,86	221 645 zł	10,35	██████	2,50	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	8,86	205 690 zł	7,39	██████	1,46	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,59	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	9,80	221 870 zł	8,02	██████	1,78	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	9,80	226 679 zł	8,27	██████	1,53	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	9,64	232 686 zł	8,14	██████	1,50	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	9,58	224 893 zł	8,02	██████	1,56	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	9,56	221 610 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	9,56	221 632 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	9,56	221 626 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	9,56	221 587 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
13	██████	██████	9,56	221 585 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████
14	██████	██████	9,56	220 705 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████

Camzyos® (mawakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Tabela 40. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Nr	MAV+SoC		SoC		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg	
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty								QALY
AP	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	9,56	207 393 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	8,58	221 645 zł	7,25	██████	1,33	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	10,26	237 600 zł	8,56	██████	1,70	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	9,55	221 645 zł	7,98	██████	1,57	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	9,31	221 405 zł	7,94	██████	1,37	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	9,32	216 460 zł	7,68	██████	1,63	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	9,48	210 967 zł	7,82	██████	1,66	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	9,54	218 814 zł	7,94	██████	1,60	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	9,56	221 679 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	9,56	221 658 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	9,56	221 663 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	9,56	221 702 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
13	██████	██████	9,56	221 705 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
14	██████	██████	9,56	222 680 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████

W ramach analizy kierunkowej z perspektywy płatnika publicznego odnotowano rozrzut wyników – wartości ICUR w wariantcie nieuwzględniającym RSS wahały się od ██████ zł/QALY (w wariantcie minimalnym scenariusza 2, w którym testowano brak dyskontowania efektów) do ██████ zł/QALY (w wariantcie dotyczącym zmniejszenia stopy dyskontowania kosztów).

Należy pamiętać, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozrwalną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Camzyos.

11.2 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Tabela 41. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Nr	MAV+SoC			SoC		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty	QALY							
AP	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	12,86	328 102 zł	10,35	██████	2,50	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	9,56	203 661 zł	8,33	██████	1,22	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	9,51	224 021 zł	7,95	██████	1,56	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	9,56	221 301 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	9,56	221 645 zł	7,98	██████	1,58	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	9,57	221 645 zł	7,98	██████	1,59	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	9,79	221 645 zł	8,07	██████	1,72	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	8,92	213 490 zł	7,64	██████	1,28	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	9,51	221 398 zł	7,96	██████	1,55	██████	██████	██████	██████	██████

Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

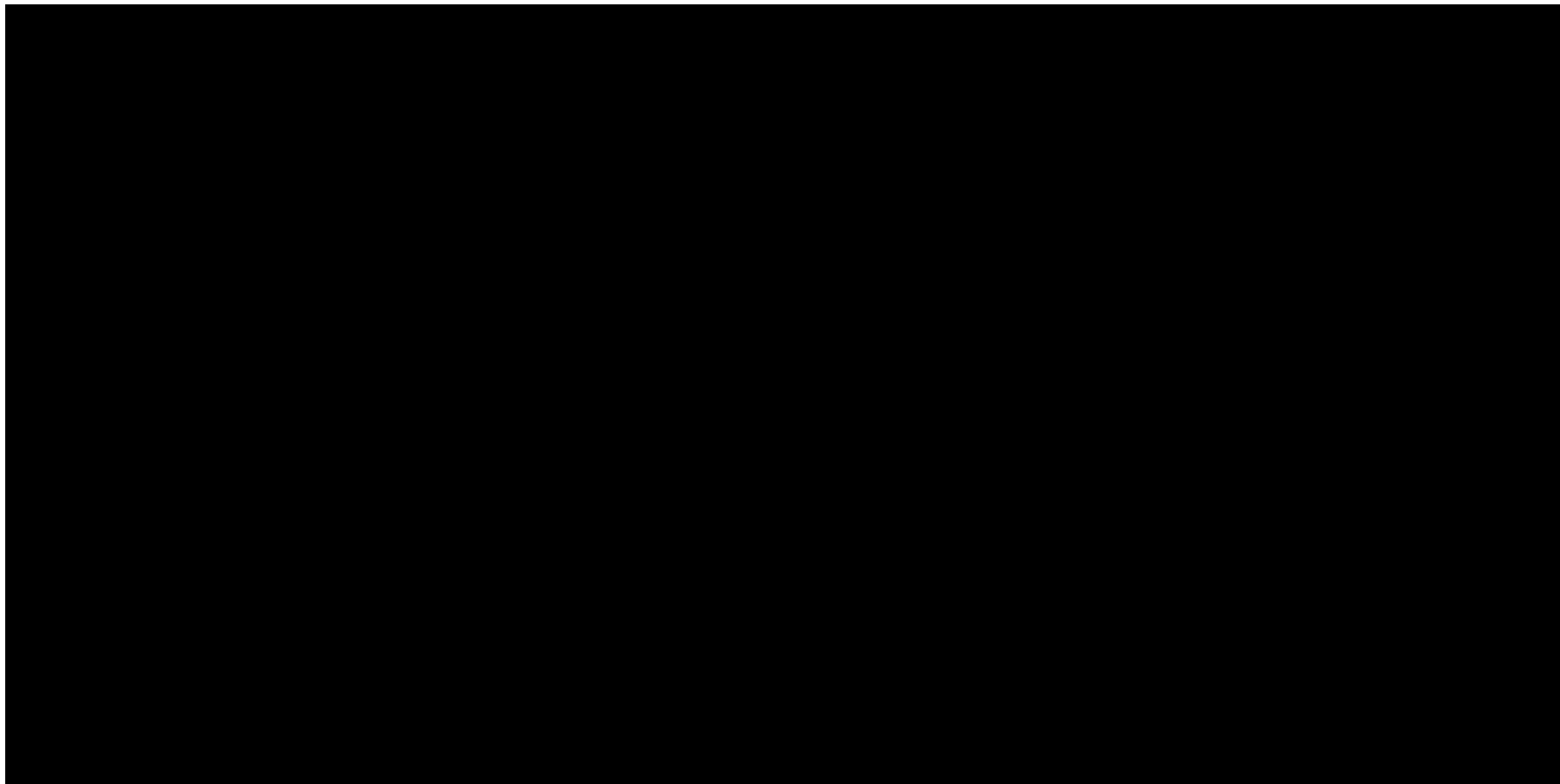
Nr	MAV+SoC		SoC		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Camzyos	QALY	Całkowite koszty							
10	████████	████████	9,58	221 645 zł	7,98	████████	1,60	████████	████████	████████	████████

W ramach analizy scenariuszowej największy wpływ na wartość ICUR w porównaniu do wyniku analizy podstawowej miał scenariusz 2, w którym testowano przyjęcie wartości prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu SoC z okresu 30 tygodni.

██ w wariacie w którym testowano przyjęcie wartości prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu SoC z okresu 30 tygodni, w przypadku zmiany długości horyzontu czasowego do 20 i 30 lat oraz przy nieprzerywaniu terapii w przypadku pogorszenia klasy NYHA.

Zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego RSS zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.



Wariant nieuwzględniający RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Tabela 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.

Nr	MAV+SoC		SoC		Ink. koszty	Ink. QALY	ICUR	Progowa CZN Camzyos 2,5 mg	Progowa CZN Camzyos 5 mg	Progowa CZN Camzyos 10 mg	Progowa CZN Camzyos 15 mg
	Całkowite koszty	w tym Cam- zyos	QALY	Całkowite koszty							
AP			9,56	221 645 zł	7,98		1,58				
1			12,86	328 102 zł	10,35		2,50				
2			9,56	203 661 zł	8,33		1,22				
3			9,51	224 021 zł	7,95		1,56				
4			9,56	221 301 zł	7,98		1,58				
5			9,56	221 645 zł	7,98		1,58				
6			9,57	221 645 zł	7,98		1,59				
7			9,79	221 645 zł	8,07		1,72				
8			8,92	213 490 zł	7,64		1,28				
9			9,51	221 398 zł	7,96		1,55				
10			9,58	221 645 zł	7,98		1,60				

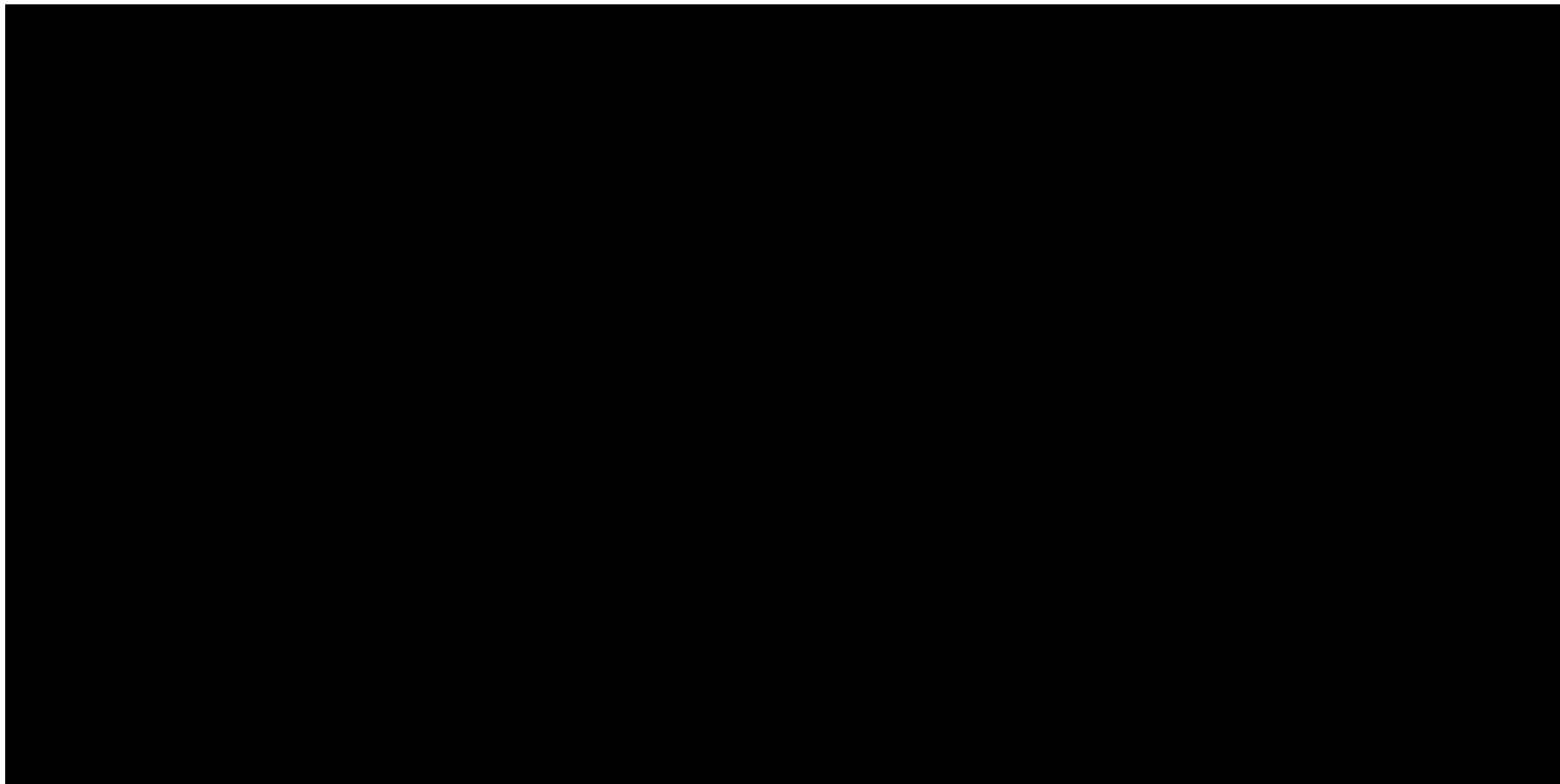
W ramach analizy scenariuszowej największy wpływ na wartość ICUR w porównaniu do wyniku analizy podstawowej miał scenariusz 1, w którym testowano nieuwzględnienie rocznej stopy dyskontowania kosztów. [REDACTED]

Zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR bez uwzględnienia proponowanego RSS zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Camzyos® (mawakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Wykres 5. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.



Camzyos® (mavakamten)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III)
kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM)

Należy pamiętać, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Camzyos.

12 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności ustalenie czy zmiany wyników modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników) oraz zbadanie zakresu zmienności oszacowań efektów zdrowotnych.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 1 000 symulacji modelu w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę RSS oraz w wariancie bez RSS, po wcześniejszym ustawieniu go w tryb probabilistyczny, w ramach którego wartościom wybranych parametrów przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (zob. Rozdział 9.1).

12.1 Wyniki PSA z uwzględnieniem proponowanego RSS

W poniższej tabeli podsumowano główne wyniki analizy probabilistycznej, a także wyniki wariantu podstawowego jako punkt odniesienia do interpretacji zmian.

Tabela 43. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	MAV+SoC	SoC	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	████████	221 838 zł	████████	-0,06%
Całkowite QALY	9,56	7,98	1,58	0,11%
ICUR		████████		-0,17%

W zakresie inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie < 3%), co wskazuje na szybką zbieżność wyników modelu i gwarantuje pozytywną walidację struktury modelu.

Przy uwzględnieniu RSS średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła ██████████ zł/QALY i nie odbiegała znacząco od wyniku oszacowanego w ramach analizy podstawowej (████████ zł/QALY), potwierdzając pozytywną walidację struktury modelu.

W kolejnej tabeli zaprezentowano wybrane wartości statystyczne związane z rozkładami empirycznymi inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

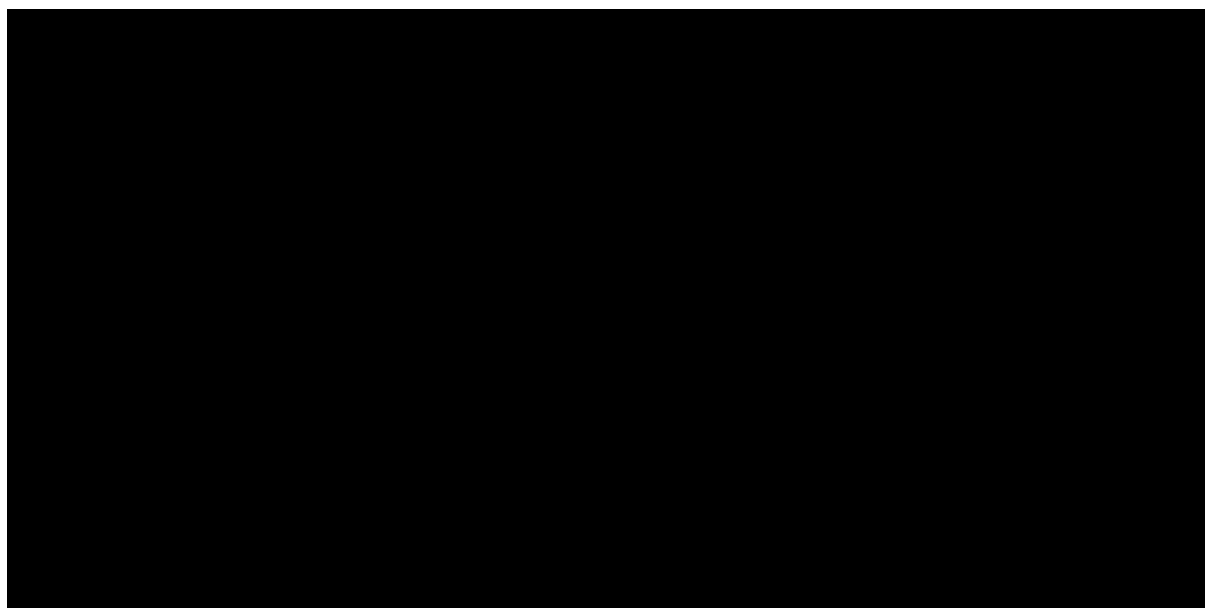
Tabela 44. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – wariant z uwzględnieniem RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	1,58
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	████████████████████	1,44; 1,67
Skośność	0,066	0,166
Kurtoza	-0,137	-0,015
Korelacja kosztów-efektów		0,397

Inkrementalnych efekty kosztowe oraz zdrowotne w postaci QALY nie są znaczące, potwierdzając pozytywną walidację struktury modelu.

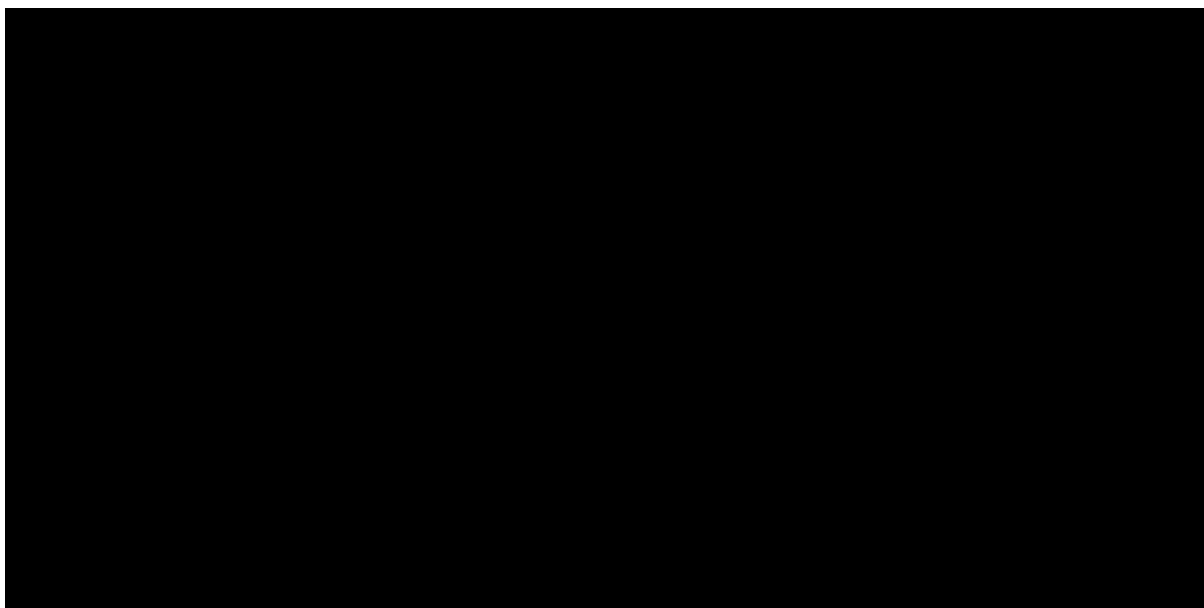
Na następnej stronie przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu, a także wartość średnią oraz wynik analizy podstawowej.

Wykres 6. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.



Dodatkowo w ramach analizy probabilistycznej testowano również kosztową efektywność leku Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości zapłaty płatnika publicznego za jednostkowy efekt kliniczny. Wynik powyższej analizy zaprezentowano w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 7. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – wariant z uwzględnieniem RSS.



Przy gotowości do zapłaty równej ustawowej wysokości progu opłacalności (190 380 zł/QALY) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności produktu leczniczego Camzyos wynosi ██████%.

12.1 Wyniki PSA bez uwzględnienia proponowanego RSS

W poniższej tabeli podsumowano główne wyniki analizy probabilistycznej, a także wyniki wariantu podstawowego jako punkt odniesienia do interpretacji zmian.

Tabela 45. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	MAV+SoC	SoC	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	██████	222 342 zł	██████	0,06%
Całkowite QALY	9,57	8,00	1,57	0,51%
ICUR		██████		-0,44%

W zakresie inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz kosztów odnotowano niewielkie odchylenia wartości średnich od wyników wariantu podstawowego (w zakresie < 3%), co wskazuje na szybką zbieżność wyników modelu i gwarantuje pozytywną walidację struktury modelu.

Przy braku uwzględnienia RSS średnia wartość wskaźnika ICUR wyznaczona w ramach analizy probabilistycznej wyniosła ██████ zł/QALY i nie odbiegała znacząco od wyniku oszacowanego w ramach analizy podstawowej (██████ zł/QALY), potwierdzając pozytywną walidację struktury modelu.

W kolejnej tabeli zaprezentowano wybrane wartości statystyczne związane z rozkładami empirycznymi inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

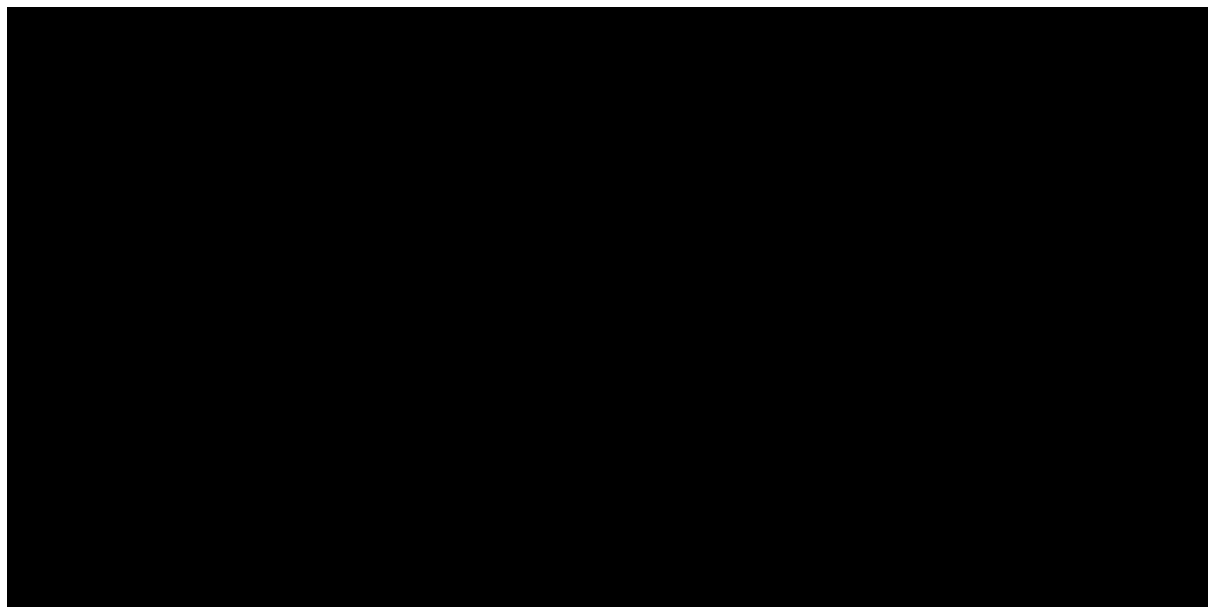
Tabela 46. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – wariant bez RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	1,57
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	██████████	1,46; 1,71
Skośność	0,020	0,235
Kurtoza	-0,096	-0,065
Korelacja kosztów-efektów	0,577	

Inkrementalnych efekty kosztowe oraz zdrowotne w postaci QALY nie są znaczące, potwierdzając pozytywną walidację struktury modelu.

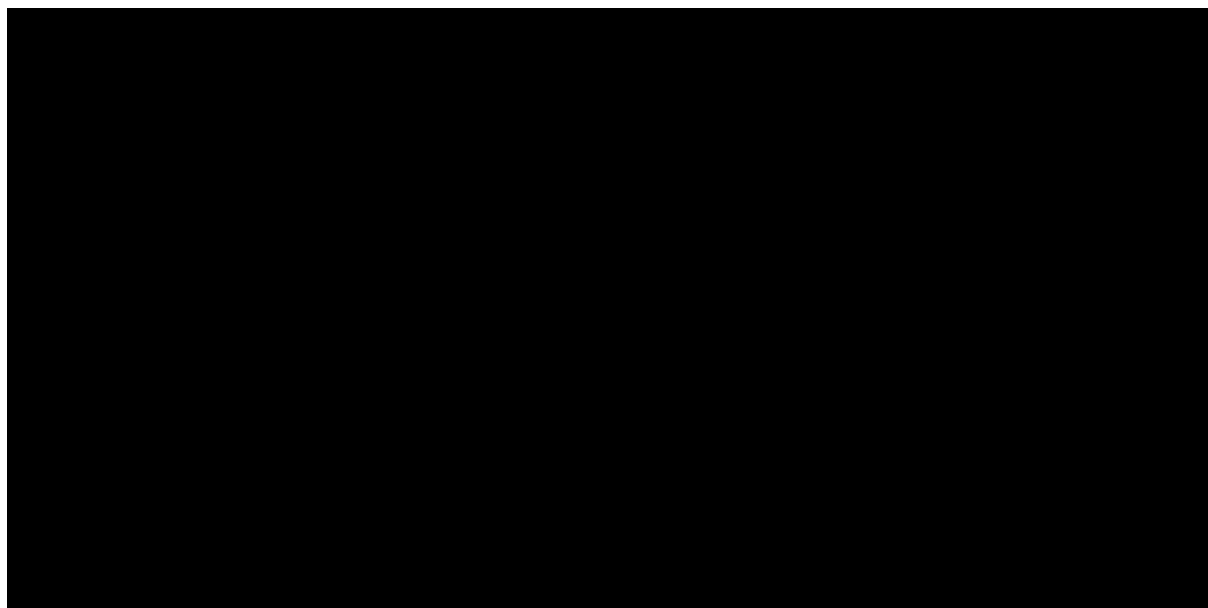
Na następnej stronie przedstawiono tzw. wykres rozrzutu (z ang. *scatterplot*), w ramach którego na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych przedstawiono wyniki poszczególnych iteracji modelu, a także wartość średnią oraz wynik analizy podstawowej.

Wykres 8. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.



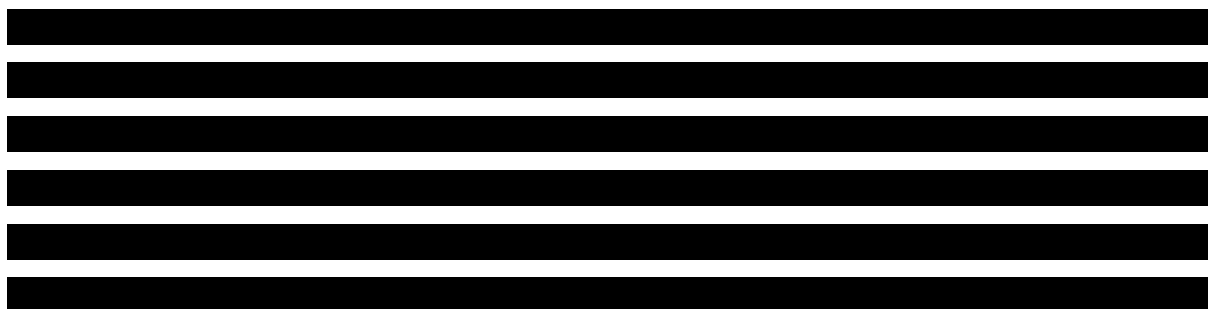
Dodatkowo w ramach analizy probabilistycznej testowano również kosztową efektywność leku Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości zapłaty płatnika publicznego za jednostkowy efekt kliniczny. Wynik powyższej analizy zaprezentowano w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 9. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – wariant bez uwzględnienia RSS.



13 Ograniczenia analizy

W ramach analizy ekonomicznej koniecznym było przygotowanie modelu przebiegu choroby uwzględniającego efekty leczenia mawakamtenem w horyzoncie dożywotnim, ekstrapolując tym samym wyniki badania klinicznego *EXPLORER-HCM* na okres przekraczający czas obserwacji w badaniu. Związane jest to w oczywisty sposób z koniecznością przyjęcia arbitralnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się efektu leczenia czy też tempa pogorszenia objawów niewydolności serca wynikającej z kardiomiopatii przerostowej zawężającej. Powyższe zastrzeżenia należy traktować jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej, które jednak są naturalną cechą wszystkich analiz technologii medycznych, w których przyjmowany jest dożywotni horyzont czasowy.



14 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Camzyos® (mawakamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*) zdefiniowano kontekst kliniczny, posługując się schematem PICO. Za komparator dla wnioskowanej interwencji uznano najlepsze standardowe leczenie objawowe, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacji w Polsce. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie Camzyos® jest włączane dodatkowo do obecnych leków i technologii medycznych stosowanych przez danego pacjenta, a także porównanie przeprowadzone w badaniu *EXPLORER-HCM* (mawakamten + SoC vs. placebo + SoC), powyższy wybór komparatora należy uznać za w pełni naturalny.

Głównymi wynikami analizy były inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), które wyznaczono przy pomocy modelowania przeżycia pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model ekonomiczny, w oparciu o który wyznaczono powyższe wartości miał strukturę modelu Markowa, w którym predefiniowano cztery stany zdrowotne odpowiadające klasyfikacji objawów niewydolności serca wg NYHA oraz zgon jako stan pochłaniający. Stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu przypisano wartości użyteczności, które oszacowano na podstawie oceny jakości życia pacjentów w badaniu *EXPLORER-HCM*.

Wyniki analizy poddano wyczerpującej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Kluczowym elementem walidacji wewnętrznej była szczegółowa analiza wrażliwości: deterministyczna (kierunkowa oraz scenariuszowa) oraz probabilistyczna. Kierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne. Największe odchylenia względem wariantu podstawowego uzyskano w przypadku testowania braku dyskontowania efektów zdrowotnych (████████ zł/QALY w wariacie minimalnym z uwzględnieniem RSS) oraz w wariacie zwiększenia stopy dyskontowania kosztów (████████ zł/QALY

w wariacie maksymalnym). W ramach analizy scenariuszowej największy wpływ na wartość ICUR w porównaniu do wyniku analizy podstawowej miał scenariusz 2, w którym testowano wariant nieuwzględniający dyskontowania kosztów. Szczegółowo wyniki deterministycznej analizy wrażliwości omówiono w Rozdziale 11.

Analiza probabilistyczna wykazała zbieżność wyników do wartości średnich - po przeprowadzeniu 1 000 iteracji modelu wyniki średnie różniły się od wariantu podstawowego o mniej niż 3%, co należy niewątpliwie uznać za pozytywną walidację struktury modelu (zob. Rozdział 12).

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną pełną publikację *Beinfeld 2022*, zawierającą analizę dla populacji zgodnej z wnioskowaną, wykonaną w ramach raportu *Institute for Clinical and Economic Review*. Autorzy w ramach przeprowadzonej analizy przyjęli koszt roczny mawakamtenu w wysokości 75 000\$. W przypadku porównania mawakamtenu z terapią standardową, uzyskany wynik ICUR wynosił 1 200 000 \$/QALY, znajdując się na równi z przyjętym progiem opłacalności (szczegóły zob. Załącznik 16.2.3). W ramach wyszukiwania uzupełniającego zagranicznych agencji HTA odnaleziono dodatkowo 4 raporty: *CADTH 2023*, *NICE 2022*, *PBAC 2022* oraz *GBA 2023*. W raporcie *CADTH 2023*, w ocenie przedstawionej przez producenta wynik ICUR (56 774 \$/QALY) zaledwie nieznacznie przekraczał przyjęty próg opłacalności 50 000 \$/QALY. W analizie przeprowadzonej przez *CADTH* oszacowano, że terapia mawakamtenem jest droższa i bardziej skuteczna względem standardowej terapii, z wynikiem ICER wynoszącym 576 295 \$/QALY. W analizie *NICE 2022* przedstawiono wynik ICUR w wysokości 29 840,80 £/QALY, szacując poprawę stanu zdrowia pacjentów leczonych mawakamtenem przy kosztach nieprzekraczających poniżej progu opłacalności (30 000 £/QALY). Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej w raporcie *PBAC Meeting* z listopada 2022 r. były niejawne. W raporcie *GBA 2023* przedstawiono zestawienie rocznych kosztów terapii. Wyniki odnalezione w dokumentach w wyniku przeprowadzonego przeglądu nie mogą zostać bezpośrednio porównane z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie ze względu na m.in. odmienną walutę oraz kategorie kosztowe indywidualne dla każdego kraju.

15 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że produkt leczniczy Camzyos stosowany jako terapia dodana to standardowej terapii objawowej oHCM [REDACTED]

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej oszacowano na [REDACTED] zł/QALY (bez RSS: [REDACTED] zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego (PPP). W ramach analizy szacowano również koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta (PPP+P), jednakże ze względu na marginalną różnicę osiągniętych kosztów w niniejszej analizie pominięto obliczenia z perspektywy wspólnej.

W przypadku dołączenia mawakamtenu do SoC prognozowane jest przedłużenie średniego przeżycia pacjentów o 1,34 lat. W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), oczekuje się wzrostu w zakresie około 1,58 QALY w porównaniu do terapii wyłącznie SoC).

Oszacowana wartość ICUR znajdowała się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii lekowych w Polsce, równego 190 380 zł/QALY.

Z perspektywy analizy kosztów-użyteczności, wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wynika to w dużej mierze z faktu, że w populacji pacjentów z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą w chwili obecnej nie jest objęta finansowaniem jakakolwiek forma leczenia aktywnego, co ma z jednej strony wpływ na niższe koszty leczenia, ale równocześnie podtrzymuje stan niezaspokojonej potrzeby pacjentów na terapię działającą przyczynowo, o udowodnionej skuteczności zarówno w zakresie objawów choroby jak i punktów typu PROs, jak jakość życia pacjentów. Mawakamten jest pierwszym doustnym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerostowej kardiomiopatii zawężającej działającym przyczynowo. Udostępnienie terapii produktem leczniczym Camzyos będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla chorych na oHCM.

16 Załączniki

16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 47. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

16.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

16.2.1 Metodyka

16.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

16.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 48. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą w klasie II-III NYHA	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Camzyos (mavacamten)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

16.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **12 października 2023 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos w leczeniu oHCM – *PubMed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 138 376
#2	mavacamten OR "myk 461"	176
#3	hypertrophic AND cardiomyopathy	31 612
#4	#1 AND #2 AND #3	6

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos w leczeniu oHCM – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	103 964
#2	mavacamten OR "myk 461"	60
#3	hypertrophic AND cardiomyopathy	624
#4	#1 AND #2 AND #3	0

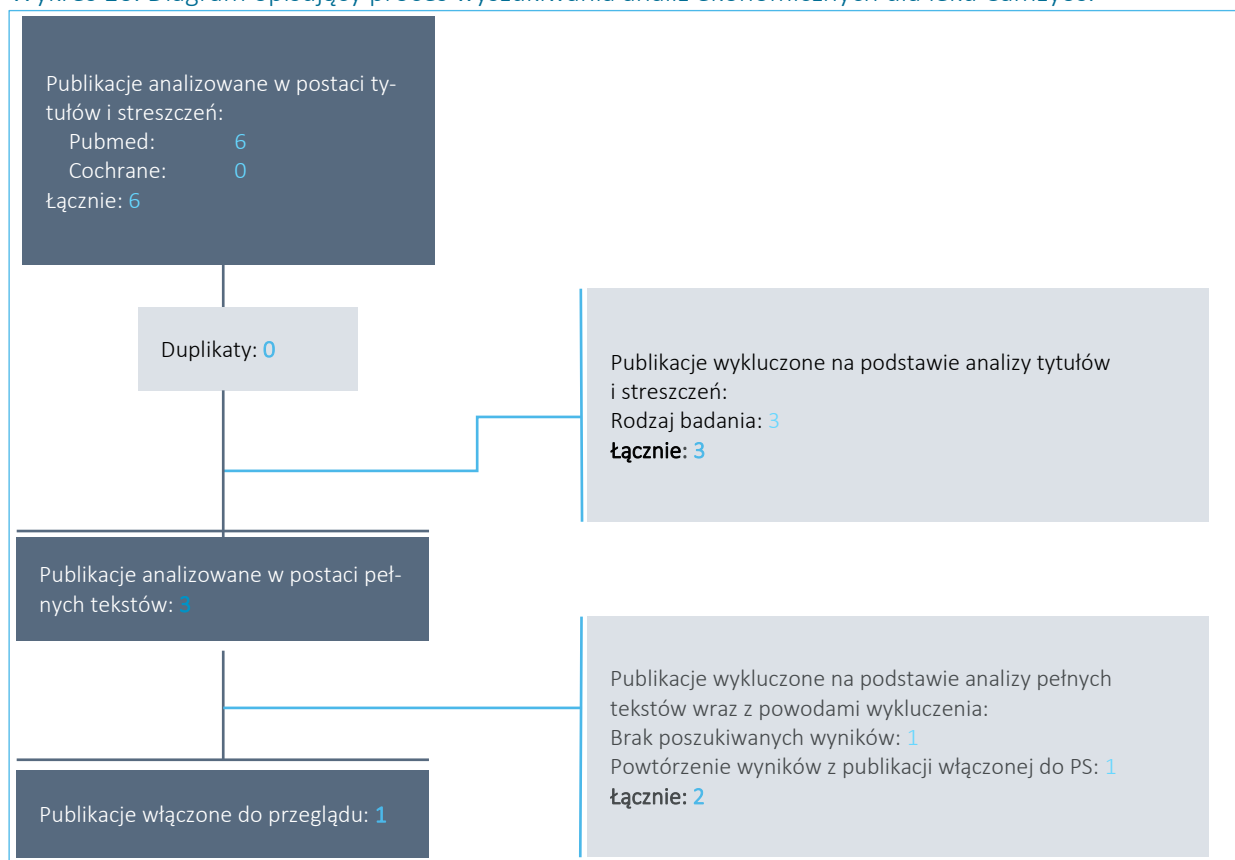
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **6 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

16.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną pełną publikację, spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu: *Beinfeld 2022*. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej, oceniającej opłacalność stosowania leczenia mawakamtenem chorych z objawową kardiomiopatią zawężającą.

Tabela 51. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Beinfeld 2022 (ICER 2021)</i>	▪ Kraj: Stany Zjednoczone	MAV+SoC vs SoC;	MAV+SoC vs SoC: ICUR: 1 200 000 \$/QALY [^]
	▪ Populacja: chorzy na oHCM		ICER: nie zdefiniowano
	▪ Sposób modelowania: model semi-Markowa	MAV+SoC vs DIZ+SoC;	MAV+SoC vs DIZ+SoC: ICUR: 1 500 000 \$/QALY [^]
	▪ Typ analizy: CEA, CUA (publikacja do raportu <i>ICER 2021</i>)	MAV+SoC vs miektomia chirurgiczna+SoC;	ICER: nie zdefiniowano
	▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$	MAV+SoC vs ablacja alkoholowa+SoC	MAV+SoC vs miektomia chirurgiczna+SoC: ICUR: zdominowany [^] ICER: 5 600 000 \$/LYG [^]
	▪ Horyzont: dożywni		MAV+SoC vs ablacja alkoholowa+SoC: ICUR: zdominowany [^] ICER: 7 000 000 \$/LYG [^]
	▪ Dyskontowanie: 3%		
	▪ Użyteczności: badanie kliniczne <i>EXPLORER</i>		
	▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EXPLORER-HCM</i> , <i>Sherrid 2005</i> ¹ , <i>Liebrechts 2015</i> ²		
	▪ Próg opłacalności: 1 200 000\$/QALY		

1 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(8):1251-58;

2 Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AFL, Michels M, ten Berg JM. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):896-905;

[^] wyniki przy założeniu rocznych kosztów mawakamtenu w wysokości 75 000\$.

Dokument *Beinfeld 2022* przedstawiał ocenę efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów leczenia chorych z oHCM, przeprowadzoną w ramach raportu *Institute for Clinical and Economic Review (ICER 2021)*. Autorzy w ramach przeprowadzonej analizy przyjęli koszt roczny mawakamtenu w wysokości 75 000\$. Uzyskany w analizie wynik ICUR wynosił 1 200 000 \$/QALY w porównaniu mawakamtenu z terapią standardową oraz 1 500 000 \$/QALY z zestawieniem MAV z dizopiramidem. W porównaniu terapii mawakamtenem z zabiegami chirurgicznymi (miektomią chirurgiczną i ablacją alkoholową) otrzymano ICUR zdominowany.

16.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **12 października 2023 roku** wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Camzyos w leczeniu chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą w klasie II-III NYHA, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Camzyos 2023*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA odnaleziono 4 publikacje dotyczące oceny mawakamtenu u chorych z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą, przeprowadzonej przez: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2023)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2022)*, *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA 2023)*.

– opis metodyki oraz najważniejsze wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: dorośli chorzy z oHCM w klasie II-III NYHA ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywni (41 lat) ▪ Dyskontowanie: 1,5% ▪ Użyteczności: badanie <i>EXPLORER-HCM</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EXPLORER-HCM</i> ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	MAV+SoC vs SoC	<p>Wyniki producenta:</p> <p><u>ICUR: 56 774 \$/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 129 564 \$</p> <p>ΔQALY: 2,28</p> <p>Wyniki CADTH:</p> <p><u>ICUR: 576 295 \$/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 264 737 \$</p> <p>ΔQALY: 0,46</p>

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>NICE 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Wielka Brytania ▪ Populacja: dorośli chorzy z oHCM w klasie II-III NYHA ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywni ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Użyteczności: badanie <i>EXPLORER-HCM</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>EXPLORER-HCM</i>, <i>EXPLORER-LTE</i> ▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	MAV+SoC vs SoC	<u>ICUR: 29 840,80 £/QALY</u>
<i>PBAC 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Australia ▪ Populacja: dorośli chorzy z oHCM ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA, CUA ▪ Perspektywa: bd., koszty w \$ ▪ Horyzont: 25 lat ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Użyteczności: badanie <i>EXPLORER-HCM</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>EXPLORER-HCM</i> ▪ Próg opłacalności: bd. 	MAV+SoC vs SoC	<u>ICUR: niejawny</u> ΔQALY: 0,98 ΔLY: 0,54
<i>GBA 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: dorośli chorzy z oHCM w klasie NYHA II-III ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: Niemcy, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Próg opłacalności: bd. 	MAV vs PRO MAV vs MTP MAV vs BIS MAV vs VER MAV vs DIL	Całkowity koszt MAV: 25 606,60-25 638,28 € PRO: 46,02-245,43 € MTP: 27,59-61,39 € BIS: 25,04-100,16 € VER: 83,06-183,23 € DIL: 236,85-315,94 €

W raporcie *CADTH 2023*, w ocenie przedstawionej przez producenta wynik ICUR (56 774 \$/QALY) zaledwie nieznacznie przekraczał przyjęty próg opłacalności 50 000 \$/QALY. W analizie przeprowadzonej przez CADTH oszacowano, że terapia mawakamtenem jest droższa i bardziej skuteczna względem standardowej terapii, z wynikiem ICER wynoszącym 576 295 \$/QALY.

W analizie *NICE 2022* przedstawiono wynik ICUR w wysokości 29 840,80 £/QALY, szacując poprawę stanu zdrowia pacjentów leczonych mawakamtenem przy kosztach nieprzekraczających poniżej progu opłacalności (30 000 £/QALY).

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej w raporcie *PBAC Meeting* z listopada 2022 r były niejawne.

W analizie *GBA 2023* oszacowano roczne koszty stosowania mawakamtenu oraz komparatorów. Roczny koszt leczenia produktem leczniczym Camzyos oszacowano w przedziale od 25 606,60 € do 25 638,28 €.

16.3 Przegląd systematyczny użyteczności

16.3.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

16.3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono **16 października 2023 r.** w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). Włączano publikacje zawierające użyteczności możliwe do zaimplementowania w modelu ekonomicznym, tj. użyteczności względem klas NYHA.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 53. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w oHCM.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą w klasie II-III NYHA	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności) Ocena użyteczności dokonana z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D, HUI, SF-6d, metoda SG lub TTO (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inny rodzaj pomiaru niż określony w kryteriach włączenia
Metoda pomiaru użyteczności	Wartość użyteczności dla stanu zdrowotnego: kardiomiopatia przerostowa zawężająca, ze względu na klasy NYHA	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski lub polski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej *MEDLINE* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

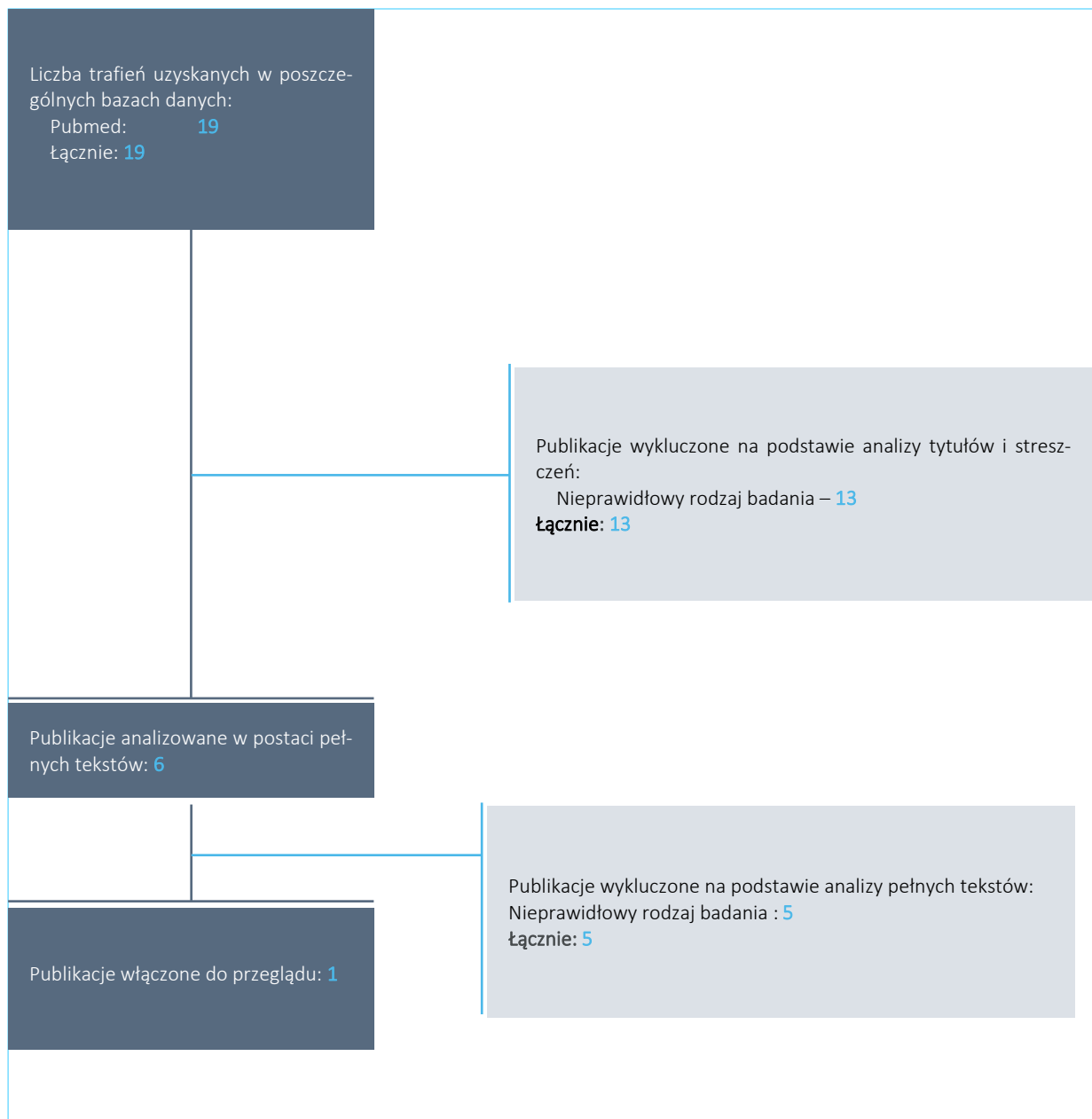
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie *MEDLINE* (przez Pubmed): analizy zawierające użyteczności związane z oHCM.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	hypertrophic AND cardiomyopathy	31 623
#2	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	35 894
#3	#1 AND #2	19

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **19 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono jedną pracę: *Xie 2022*.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania przeglądów badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem oHCM.



Do przeglądu badań użyteczności włączono jedynie publikację *Xie 2022*, która spełniała wszystkie kryteria włączenia. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności dla stanów zdrowia związanych z oHCM z analizy *Xie 2022*.

Tabela 55. Podsumowanie metodyki oraz wyników analiz użyteczności stanów zdrowotnych związanych z oHCM.

Publikacja	Kraj	Rodzaj badania	Populacja / Interwencja	Metoda pomiaru	Średnia wartość użyteczności
<i>Xie 2022</i>	Stany Zjednoczone	Ocena HRQoL pacjentów leczonych w ramach badania <i>EXPLORER-HCM</i>	Pacjenci z oHCM w klasie II-III NYHA (chorzy włączeni do badania RCT <i>EXPLORER-HCM</i>), oceniającego efektywność leczenia MAV+SoC vs SoC	EQ-5D-5L	<p><u>MAV+SoC (n = 96):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NYHA I: 0,950 ▪ NYHA II: 0,866 ▪ NYHA III/IV: 0,708 <p><u>SoC (n = 89):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NYHA I: 0,952 ▪ NYHA II: 0,850 ▪ NYHA III/IV: 0,704

Celem pracy *Xie 2022* była ocena jakości życia chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą, włączonych do próby klinicznej *EXPLORER-HCM*. Ocenę przeprowadzano w 30. tygodniu badania w celu oszacowania wpływu stosowanej terapii (i ewentualnych zdarzeń niepożądanych, mogących wystąpić w trakcie leczenia) na użyteczności stanów zdrowia według klas NYHA.

16.4 Tablice trwania życia (*GUS 2023*)

Tabela 56. Tablice trwania życia, dane za 2022 rok (*GUS 2023*.)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,004080	0,003270
1	0,000320	0,000310
2	0,000240	0,000210
3	0,000190	0,000160
4	0,000150	0,000130
5	0,000120	0,000110
6	0,000110	0,000100
7	0,000100	0,000100
8	0,000090	0,000090
9	0,000090	0,000100
10	0,000100	0,000100
11	0,000120	0,000110
12	0,000140	0,000130
13	0,000170	0,000150
14	0,000210	0,000170

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
15	0,000270	0,000200
16	0,000340	0,000220
17	0,000420	0,000250
18	0,000520	0,000270
19	0,000610	0,000280
20	0,000710	0,000290
21	0,000790	0,000300
22	0,000850	0,000300
23	0,000910	0,000300
24	0,000950	0,000310
25	0,001000	0,000310
26	0,001050	0,000320
27	0,001110	0,000340
28	0,001190	0,000360
29	0,001280	0,000380
30	0,001380	0,000410
31	0,001490	0,000440
32	0,001610	0,000480
33	0,001740	0,000510
34	0,001870	0,000560
35	0,002000	0,000600
36	0,002130	0,000650
37	0,002260	0,000710
38	0,002400	0,000770
39	0,002540	0,000830
40	0,002690	0,000910
41	0,002880	0,000980
42	0,003090	0,001070
43	0,003350	0,001180
44	0,003660	0,001300
45	0,004020	0,001430
46	0,004430	0,001580
47	0,004880	0,001750
48	0,005370	0,001930

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
49	0,005910	0,002140
50	0,006490	0,002360
51	0,007130	0,002620
52	0,007830	0,002890
53	0,008580	0,003210
54	0,009400	0,003550
55	0,010290	0,003920
56	0,011250	0,004330
57	0,012290	0,004790
58	0,013420	0,005300
59	0,014670	0,005880
60	0,016040	0,006540
61	0,017540	0,007270
62	0,019200	0,008070
63	0,021000	0,008910
64	0,022940	0,009810
65	0,024980	0,010760
66	0,027080	0,011770
67	0,029230	0,012860
68	0,031400	0,014070
69	0,033620	0,015420
70	0,035920	0,016930
71	0,038360	0,018620
72	0,041020	0,020530
73	0,043930	0,022660
74	0,047150	0,025030
75	0,050760	0,027680
76	0,054800	0,030670
77	0,059290	0,034030
78	0,064360	0,037860
79	0,070100	0,042300
80	0,076610	0,047500
81	0,083990	0,053580
82	0,092430	0,060730

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
83	0,101990	0,069100
84	0,112590	0,078700
85	0,124150	0,089500
86	0,136510	0,101490
87	0,149450	0,114470
88	0,162730	0,128280
89	0,176340	0,142880
90	0,190260	0,158270
91	0,204520	0,174410
92	0,219140	0,191300
93	0,234160	0,208940
94	0,249530	0,227210
95	0,265150	0,245980
96	0,280960	0,265080
97	0,296860	0,284340
98	0,312750	0,303580
99	0,328560	0,322640
100	0,344190	0,341340

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Camzyos.....	16
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Camzyos.....	17
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Camzyos (mawakamten).....	18
Tabela 4. Skala NYHA.....	23
Tabela 5. Charakterystyki wyjściowe populacji docelowej (<i>CSR EXPLORER-HCM</i> ; dane niepublikowane).....	25
Tabela 6. Charakterystyki wyjściowe populacji docelowej (<i>CSR EXPLORER-HCM</i> , dane niepublikowane).....	26
Tabela 7. Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (analiza podstawowa).....	28
Tabela 8. Roczne wskaźniki naturalnej progresji choroby.....	30
Tabela 9. Dane wejściowe dotyczące przerwania leczenia mawakamtenem.....	31
Tabela 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami pacjentów poddanych SRT.....	32
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	33
Tabela 12. Współczynniki HR lub RR dla każdej klasy NYHA w porównaniu z NYHA I.....	33
Tabela 13. Wartości użyteczności stanów zdrowia względem klas NYHA, przyjęte w analizie podstawowej.....	34
Tabela 14. Koszty jednostkowe opakowań leku Camzyos.....	36
Tabela 15. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w schemacie SoC.....	36
Tabela 16. Zużycie substancji czynnych.....	37
Tabela 17. Koszty leczenia oHCM w przeliczeniu na 28-dniowy cykl.....	38
Tabela 18. Koszt genotypowania <i>CYP2C19</i>	38
Tabela 19. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem pacjentów w trakcie terapii (załącznik nr 5a do zarządzenia Nr <i>NFZ 57/2023/DSOZ</i>).....	39
Tabela 20. Koszt monitorowania pacjentów.....	40
Tabela 21. Jednorazowy koszt monitorowania stanu pacjentów po operacji.....	40
Tabela 22. Świadczenia stosowane w ramach opieki zdrowotnej pacjentów z oHCM.....	40
Tabela 23. Cykliczny koszt opieki zdrowotnej pacjentów z oHCM.....	41
Tabela 24. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> dla 2022 r.).....	42
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (<i>Olivotto 2020</i>).....	42
Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	43
Tabela 27. Koszt opieki końca życia.....	43
Tabela 28. Porównanie oceny niewydolności serca pacjentów według klas NYHA u chorych na oHCM (MAV+SoC vs SoC) – ocena w 30. tygodniu leczenia.....	45
Tabela 29. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.....	46
Tabela 30. Parametry modelu testowane w kierunkowej analizie wrażliwości.....	48
Tabela 31. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	49

Tabela 32. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	50
Tabela 33. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	52
Tabela 34. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	53
Tabela 35. Wyniki inkrementalne analizy kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	53
Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Camzyos®.	54
Tabela 37. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	56
Tabela 38. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	57
Tabela 39. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.	60
Tabela 40. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	61
Tabela 41. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	62
Tabela 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	65
Tabela 43. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	68
Tabela 44. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – wariant z uwzględnieniem RSS.	69
Tabela 45. Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej bez uwzględnienia RSS.	70
Tabela 46. Statystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych – wariant bez RSS.	71
Tabela 47. Wkład autorów w opracowanie raportu.	76
Tabela 48. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	77
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos w leczeniu oHCM – <i>PubMed</i>	77
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos w leczeniu oHCM – <i>Cochrane Library</i>	78
Tabela 51. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	80
Tabela 52. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	81
Tabela 53. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu użyteczności dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w oHCM.	84
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>Pubmed</i>): analizy zawierające użyteczności związane z oHCM.	84
Tabela 55. Podsumowanie metodyki oraz wyników analiz użyteczności stanów zdrowotnych związanych z oHCM.	86
Tabela 56. Tablice trwania życia, dane za 2022 rok (<i>GUS 2023</i>).	86

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego.	23
Wykres 2. Średnia ocena wg NYHA w czasie, względem ramion leczenia (MAV+SoC vs SoC).	28

Wykres 3. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – wariant min i max, z uwzględnieniem RSS.....	59
Wykres 4. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	64
Wykres 5. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	66
Wykres 6. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	69
Wykres 7. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – wariant z uwzględnieniem RSS.	70
Wykres 8. Rozrzut inkrementalnych wyników analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	71
Wykres 9. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności Camzyos® przy zmiennej wartości gotowości do zapłaty – wariant bez uwzględnienia RSS.....	72
Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Camzyos.	79
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem oHCM.	85

Piśmiennictwo

- AE Jardiance 2022** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza ekonomiczna. Kraków 2022.
- AKL Camzyos 2023** Aestimo s.c. Camzyos (mavacamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM). Analiza kliniczna. Kraków 2023.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/052/REK/2023%2006%2005%20Obwieszczenie_rek_54_2023%20publikacja%20BIP.pdf. Data ostatniego dostępu: 24.10.2023 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Camzyos 2023** Aestimo s.c. Camzyos (mavacamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2023.
- Beinfeld 2022** Beinfeld M, Wasfy JH, Walton S, Sarker J, Nhan E, Rind DM, Pearson SD. Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy: effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022 Mar;28(3):369-375. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.3.369. PMID: 35199575; PMCID: PMC10372974.
- BIA Camzyos 2023** Aestimo s.c. Camzyos (mavacamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (NYHA II-III) kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM). Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2023.
- Bytyçi 2020** Bytyçi, I., Nistri, S., Mörner, S. & Henein, M. Y. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine* 9, 3062 (2020).
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Review. Mavacamten (Camzyos). Therapeutic area: Obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Pharmacoeconomic Review*. June 2023. Volume 3 Issue 6. Dostęp online pod adresem: <https://www.cadth.ca/mavacamten>. Data ostatniego dostępu: 13.10.2023 r.
- GBA 2023** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II-III)).
Data ostatniego dostępu: 26.02.2024 r.
- GUS 2023** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2022. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>, data ostatniego dostępu: 20.10.2023 r.
- Humedica EMR** Bristol Myers Squibb (BMS). Humedica EMR data analysis: Mortality by NYHA, dane w pliku, 2021
- ICER 2021** Institute for Clinical and Economic Review. Mavacamten for Hypertrophic Cardiomyopathy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report and Meeting Summary. November 16, 2021. Dostęp online pod adresem: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/04/ICER_HCM_Final_Evidence_Report_111621.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.10.2023 r.

- Knyshev 2013** Knyshev, G. et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 16, 5-9 (2013).
- Lakdawala 2022** Lakdawala, N. K. et al. New York Heart Association functional class and mortality in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 28, S37-S38 (2022).
- Maron 2016** Maron, M. S. et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 67, 1399-1409 (2016).
- Maron 2018** Maron, B. J., Rowin, E. J., Udelson, J. E. & Maron, M. S. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure* 6, 353-363 (2018).
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- NFZ 8/2024/DSM** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 8/2024/DSM z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć
- NFZ 190/2023/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 190/2023/DSOZ z dnia 29.12.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz,7643.html>
Data ostatniego dostępu: 18.10.2023 r.
- NICE 2022** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [ID3928]. *Single Technology Appraisal*. June 2022. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913/history>. Data ostatniego dostępu: 13.10.2023 r.
- Olivotto 2020** Olivotto I, O. A., Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 396, 759-769 (2020).
- PBAC 2022** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Mavacamten: Capsule 2.5 mg, Capsule 5 mg, Capsule 10 mg, Capsule 15 mg; Camzyos®. Public Summary Document – November 2022 PBAC Meeting. Dostęp online pod adresem <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/mavacamten-psd-11-2022.pdf>. Data ostatniego dostępu: 13.10.2023 r.

- PTK 2019** Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej, 2019
Dostęp on-line: https://ptkardio.pl/wytyczne/22-wytyczne_esc_dotyczace_rozpoznawania_i_postepowania_w_kardiomiopatii_przerostowej
Data ostatniego dostępu: 18.10.2023 r.
- SHaRe** Bristol Myers Squibb (BMS). sHaRe registry analysis: Mortality by NYHA dane w pliku, 2021
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Xie 2022** Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *Journal of Medical Economics*. 2022;25(1):51-58. doi:10.1080/13696998.2021.2011301