



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Camzyos (mavakamten)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią  
zawężającą (ICD-10 I42.1)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.3.2024

Data ukończenia: 20 marca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem <wnioskodawca> o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem <wymienić przedsiębiorców> o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACEi</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AF</b>	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensyn receptor blocker)
<b>ARNI</b>	antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. angiotensin receptor neprilysin inhibitor)
<b>ARVC</b>	arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ang. arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BBs</b>	β-blokery (ang. beta-blockers)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCBs</b>	blokery kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCM</b>	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy)
<b>EKG</b>	elektrokardiogram (ang. electrocardiogram)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
<b>HCM</b>	kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>hs-cTnT</b>	wysoce czuła troponina sercowa T (ang. high-sensitive cardiac troponin T)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD</b>	kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter defibrillator)

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LV</b>	lewa komora serca (ang. left ventricular)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
<b>LVOT</b>	zawężenie w drodze odpływu lewej komory (ang. left ventricular outflow tract)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MAW</b>	mawakamten
<b>MCS</b>	mechanicznie wspomaganie krążenia (ang. mechanical circulatory suport)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MR</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)
<b>MRA</b>	antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nHCM</b>	kardiomiopatia przerostowa bez zawężenia drogi odpływu (ang. hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NT-proBNP<sub>a</sub></b>	N-końcowy peptyd natriuretyczny (ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>oHCM</b>	kardiomiopatia przerostowa zawężająca (ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCM</b>	kardiomiopatia restrykcyjna (ang. restrictive cardiomyopathy)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RV</b>	prawa komora serca (ang. right ventricular)
<b>SCD</b>	nagła śmierć sercowa (ang. sudden cardiac death)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SGLT2i</b>	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	najlepsze leczenie standardowe/objawowe (ang. standard of care)
<b>SRT</b>	zabiegi zmniejszające grubość przegrody (ang. septal reduction therapy)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	26
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	26

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>28</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	28
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	28
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	29
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	29
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	30
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	30
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	33
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	33
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	33
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	33
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>36</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	36
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	36
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	39
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	40
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	40
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	41
6.4. Komentarz Agencji .....	41
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>42</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>44</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>46</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>47</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>50</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>51</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>52</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 25.01.2024 r.  
PLR.4500.2116.2023.13.DGO  
PLR.4500.2117.2023.13.DGO  
PLR.4500.2118.2023.16.DGO  
PLR.4500.2119.2023.13.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800728,
  - Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800735,
  - Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 15 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800759,
  - Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 10 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800742
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 2,5 mg:
- Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 5,0 mg:
- Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 10 mg:
- Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 15 mg:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867



Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.01.2024 r., znak PLR.4500.2116.2023.13.DGO, PLR.4500.2117.2023.13.DGO, PLR.4500.2118.2023.16.DGO, PLR.4500.2119.2023.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800728,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800735,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 15 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800759,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 10 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800742

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2024 r., znak OT.423.1.3.2024.MPK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4.03.2024 r.

W piśmie zlecającym MZ zawarto dodatkową prośbę o opinię Agencji na temat zastosowanych w programie lekowym, kryteriów oceny skuteczności leczenia oraz o ewentualne wskazanie innych parametrów, które mogłyby posłużyć do monitorowania tej skuteczności, a także wskazanie czy zdaniem Agencji istnieje potrzeba utworzenia Zespołu Koordynacyjnego dedykowanego omawianemu wskazaniu. Odniesienie do w.w. kwestii zawarto w rozdz. 8 niniejszej AWA.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków, 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza kliniczna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED], Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Camzyos zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.3.2024.3.MPK

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800728</li> <li>Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800735</li> <li>Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 15 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800759</li> <li>Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 10 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800742</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	C01EB
<b>Substancja czynna</b>	mavakamten
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Mavakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej. Mavakamten 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 reszkowych rozkurczowych mostków poprzecznych. Mavakamten 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 mavakamtenu normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	<p>Camzyos jest wskazany do leczenia objawowej (klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA) kardiomiopatii przerostowej zawężającej (ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM) u dorosłych pacjentów.</p>
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej zawężającej (oHCM) zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC;</li> <li>grubość ściany lewej komory <math>\geq 15</math> mm (lub <math>\geq 13</math> mm w oHCM rodzinnej) w badaniu echokardiografii przezklatkowej;</li> <li>klasa czynnościowa NYHA II–III;</li> <li>gradient ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOT) spoczynkowy lub po próbie Valsalvy <math>\geq 50</math> mmHg;</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <math>\geq 55\%</math>;</li> <li>niewystarczająca kontrola choroby pomimo stosowania leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego, w optymalnej dawce lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii;</li> <li>brak chorób kardiologicznych lub ogólnoustrojowych, innych niż oHCM, które mogą stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii lewej komory serca (w tym choroby Fabry'ego, amyloidozy, zespołu Noonan z hipertrofią lewej komory);</li> <li>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>zobowiązanie pacjenta do abstynencji alkoholowej.</li> </ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

<b>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wynik LVEF wynoszący <math>\leq 30\%</math>;</li> <li>2. wynik LVEF wynoszący dwukrotnie <math>&lt;50\%</math> w odstępie 4 tygodni, w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg na dobę;</li> <li>3. jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentów ze stwierdzonym fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 oraz nieustalonym fenotypem CYP2C19;</li> <li>4. jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4;</li> <li>5. okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>6. wystąpienie innych chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia ją dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>7. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>8. nieakceptowalna lub zagrażająca życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zakres dawek wynosi od 2,5 mg do 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg albo 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.</p> <p><u>Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 2,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dawka maksymalna to 5 mg raz na dobę. Po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia należy zbadać pacjenta, wykonując ocenę gradientu ciśnienia w drodze odpływu lewej komory (ang. left ventricular outflow tract, LVOT) metodą próby Valsalvy w celu sprawdzenia, czy występuje u niego wczesna odpowiedź kliniczna.</p> <p><u>Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dawka maksymalna to 15 mg raz na dobę. Po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia należy zbadać pacjenta, wykonując ocenę gradientu LVOT metodą próby Valsalvy w celu sprawdzenia, czy występuje u niego wczesna odpowiedź kliniczna.</p> <p>Po osiągnięciu indywidualnej dawki podtrzymującej pacjentów należy poddawać ocenie co 12 tygodni. Jeśli podczas którejkolwiek wizyty wartość LVEF u pacjenta wyniesie <math>&lt; 50\%</math>, leczenie należy przerwać na 4 tygodnie oraz dopóki LVEF nie osiągnie wartości <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>U pacjentów, u których występują choroby współistniejące, takie jak poważne zakażenie lub arytmia (w tym migotanie przedsionków lub inna niekontrolowana tachyarytmia), które mogą upośledzać czynność skurczową, zaleca się ocenę LVEF, przy czym nie zaleca się zwiększania dawki do czasu ustąpienia choroby współistniejącej.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi (np. brak poprawy w zakresie objawów, jakości życia, wydolności wysiłkowej, gradientu LVOT) po 4–6 miesiącach przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki.</p>

Źródło: ChPL Camzyos

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia: 26 czerwca 2023</p> <p>Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Camzyos jest wskazany do leczenia objawowej (klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA) kardiomiopatii przerostowej zawężającej (ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM) u dorosłych pacjentów.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	<p>Nie</p>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p>

Źródło: ChPL Camzyos

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy mavakamten nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 2,5 mg: [redacted]</li> <li>• Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 5,0 mg: [redacted]</li> <li>• Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 10 mg: [redacted]</li> <li>• Camzyos, kapsułki twarde, 28 tab. a 15 mg: [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Camzyos
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wskazanie

Wnioskowane wskazanie w opinii analityków Agencji jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Camzyos.

##### Kategoria refundacyjna

Wnioskowane jest stosowanie produktu w ramach programu lekowego oraz wydawanie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

##### Grupa limitowa

Dla żadnej z istniejących grup limitowych nie są spełnione kryteria włączenia mavakemtenu. W opinii analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Kardiomiopatia przerostowa zawężająca (ICD-10 I42.1)

#### Definicja

Kardiomiopatie to grupa chorób prowadzących do dysfunkcji mięśnia sercowego. Zajęciu mięśnia sercowego mogą towarzyszyć nieprawidłowości budowy i czynności osierdzia, wsierdzia oraz innych narządów.

Klasyfikacja kardiomiopatii zgodnie z klasyfikacją ESC (European Society of Cardiology):

- kardiomiopatię przerostową (HCM, ang. hypertrophic cardiomyopathy),
- kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, ang. dilated cardiomyopathy),
- kardiomiopatię restrykcyjną (RCM, ang. restrictive cardiomyopathy),
- arytmogenną kardiomiopatię prawokomorową (ARVC, ang. arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy),
- kardiomiopatia niesklasyfikowana (dysfunkcja skurczowa z minimalną rozstrzenią, choroby mitochondrialne, fibroelastoza).

W każdym z wymienionych wyżej 5 typów wyróżnia się kardiomiopatie:

- rodzinne, uwarunkowane genetycznie;

- nierodzinne, nieuwarunkowane genetycznie – idiopatyczne (o nieznannej przyczynie lub z niezidentyfikowanym defektem genetycznym) i nabyte (związane z innymi chorobami).

#### Kardiomiopatia przerostowa (HCM)

Charakterystyczną cechą HCM jest przerost mięśnia sercowego pojawiający się bez typowej przyczyny. Przerost miokardium dotyczy głównie lewej komory (LV, left ventricle), najczęściej z asymetrycznym zajęciem przegrody międzykomorowej (IVS, intraventricular septum). Zmiana struktury mięśnia sercowego powoduje upośledzenie funkcji rozkurczowej, która jest typową cechą patofizjologiczną w HCM.

Na podstawie gradientu ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOT, left ventricular outflow tract) HCM różnicuje się na:

- 1) postać z zawężeniem (HOCM, ang. hypertrophic obstructive cardiomyopathy);
- 2) postać bez zawężenia drogi odpływu (HNCM, ang. hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy).

Według aktualnej klasyfikacji do kardiomiopatii przerostowej zalicza się uwarunkowane genetycznie zespoły oraz choroby układowe, w których występuje przerost mięśnia sercowego, m.in. amyloidozę i glikogenozę.

Źródła: [www.mp.pl](http://www.mp.pl); Gorol 2012

#### Epidemiologia i rokowanie

Częstość występowania HCM ocenia się na 0,02-0,23% populacji osób dorosłych (na podstawie danych z różnych badań), a roczna śmiertelność wynosi ~1%. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, ale zazwyczaj występuje już u ludzi młodych. Często chorzy dożywają późnego wieku, ale zdarzają się też nagłe zgony w młodym wieku (także jako pierwsza manifestacja HCM) i niewydolność serca. Czynniki ryzyka nagłego zgonu: wiek (większe ryzyko u młodszych chorych), nietrwale częstoskurcz komorowy, grubość mięśnia lewej komory  $\geq 30$  mm, SCD w młodym wieku (<40. rż.) w wywiadzie rodzinnym, niewyjaśnione omdlenia, średnica lewego przedsionka (im większa, tym większe ryzyko), zawężanie drogi odpływu lewej komory, nieprawidłowa reakcja ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny (u osób  $\leq 40$ . rż.). W ~70% przypadków HCM występuje rodzinie.

Źródła: Szczeklik 2021; [www.mp.pl](http://www.mp.pl); Bilińska 2022

Klasa NYHA	Objawy kliniczne
I	Chorzy z niewydolnością serca, która nie powoduje jednak u nich ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykle 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.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z kodem głównym lub współwystępującym I42.1

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Liczba PESEL	1504	1625	1648	1649	1661	1755	1512	1675	1901	1432

\* - dane dostępne za okres styczeń - czerwiec

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, (<https://ptkardio.pl/>);
- European Society of Cardiology, (<https://www.escardio.org/>);
- American Heart Association, (<https://www.heart.org/>);
- American College of Cardiology, (<https://www.acc.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza informacji naukowej Medline via PubMed;
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *hypertrophic cardiomyopathy*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.02.2024 r.

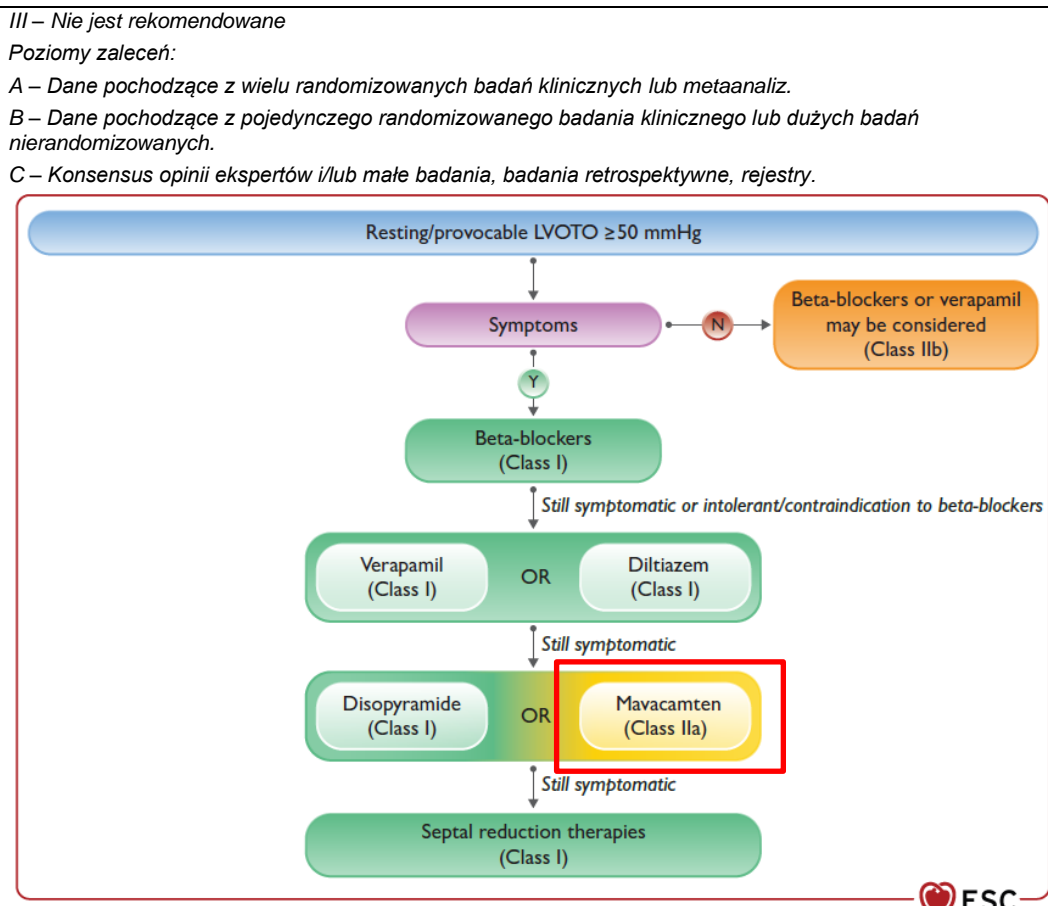
Odnaleziono dwa dokumenty: ACC 2020 oraz ESC 2023 w których przedstawiony został schemat leczenia uwzględniający mawakamten. W wytycznych ESC 2023 MAW jest rozważany jako dodatek do terapii z użyciem beta-blokerów (lub, jeśli nie jest to możliwe, z werapamilem lub diltiazemem) lub jako monoterapia u objawowych dorosłych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (wysiłek fizyczny lub próba Valsalvy), którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów, werapamilu/diltiazemu lub dizopiramidu. Wytyczne ACC 2020 nie wskazują na możliwość zastosowania MAW w leczeniu pacjentów z oHCM.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC 2023	<p>Rekomendacje dla pacjentów z kardiomiopatią przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (LVOTO <math>\geq 50</math> mm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierozszerzające naczyń beta-blokery, miareczkowane do maksymalnej tolerowanej dawki, są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu poprawy objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (I, B).</li> <li>• Werapamil lub diltiazem, miareczkowane do maksymalnej tolerowanej dawki, są zalecane w celu złagodzenia objawów u pacjentów ze spoczynkowym lub prowokowanym LVOTO, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów (I, B).</li> <li>• Zaleca się stosowanie dizopiramidu w dawce miareczkowanej do maksymalnej tolerowanej dawki jako dodatku do beta-blokerów (lub, jeśli nie jest to możliwe werapamilu lub diltiazemu) w celu złagodzenia objawów u pacjentów ze spoczynkowym lub sprowokowanym LVOTO (I, B).</li> <li>• <b>Mawakamten</b> miareczkowany do maksymalnej tolerowanej dawki z echokardiograficznym nadzorem LVEF, powinien być rozważany jako dodatek do terapii z użyciem beta-blokerów (lub, jeśli nie jest to możliwe, z werapamilem lub diltiazemem) w celu poprawy objawów u dorosłych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (IIa, A).</li> <li>• <b>Mawakamten</b> miareczkowany do maksymalnej tolerowanej dawki z echokardiograficzną kontrolą LVEF, powinien być rozważany jako monoterapia u objawowych dorosłych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (wysiłek fizyczny lub próba Valsalvy), którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów, werapamilu/diltiazemu lub dizopiramidu (IIa, B).</li> <li>• Doustne lub dożylnie beta-blokery i leki zwężające naczynia krwionośne należy rozważyć u pacjentów z ciężką prowokowaną LVOTO z niedociśnieniem i ostrym obrzękiem płuc, którzy nie reagują na podawanie płynów (IIa, C)</li> <li>• Dizopiramid, miareczkowany do maksymalnej tolerowanej dawki, może być rozważany jako monoterapia u pacjentów, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów i werapamilu/diltiazemu w celu złagodzenia objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (IIb, C).</li> <li>• W wybranych przypadkach u pacjentów bezobjawowych ze spoczynkowym lub prowokowanym LVOTO można rozważyć zastosowanie beta-blokerów lub werapamilu w celu obniżenia ciśnienia w lewej komorze (IIb, C).</li> <li>• W przypadku objawowej LVOTO można rozważyć ostrożne stosowanie małych dawek diuretyków celu złagodzenia duszności wysiłkowej (IIb, C)</li> </ul> <p><i>Klasy zaleceń:</i>  <i>I – Jest zalecane lub wskazane</i>  <i>IIa – Należy rozważyć</i>  <i>IIb – Może być brane pod uwagę</i></p>





Rysunek 1. Schemat przedstawiający rekomendacje leczenia pacjentów z LVOTO ≥ 50 mm

ACC 2020

Rekomendacje dla pacjentów z oHCM

- U pacjentów z HCM i objawami powiązanych z LVOT rekomenduje się stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek lub dawek efektywnych beta-blokerów nierozszerzających naczynia krwionośne [1, B-NR]
- W przypadku braku efektywności lub tolerancji beta-blokerów u tych pacjentów należy zastosować niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem) [werapamil: 1,B-NR; diltiazem: 1,C-LD].
- W przypadku pacjentów z obturacyjną HCM, u których utrzymują się ciężkie objawy związane z LVOTO pomimo stosowania beta-blokerów lub niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego, zaleca się dodanie dizopiramidu w połączeniu z jednym z pozostałych leków lub wykonanie SRT w doświadczonych ośrodkach [1,B-NR].
- U pacjentów z oHCM i ostrą hipotensją, niereagujących na podanie płynów, rekomenduje się stosowanie fenylefryny (lub innych leków wazokonstrykcyjnych bez działania inotropowego) dożylnie w monoterapii lub w skojarzeniu z beta-blokerami(1, C-LD),
- W przypadku pacjentów z przewlekłą dusznością i oHCM z klinicznie potwierdzonym, wysokim ciśnieniem dopływowym lewostronnym lub nadmiernym wypełnieniu komór należy rozważyć stosowanie diuretyków w niskich dawkach [2b, C-EO].
- U pacjentów z oHCM należy rozważyć rezygnację ze stosowania wazodylatorów lub digoksyny, ponieważ mogą one powodować pogorszenie objawów (2b, C-EO).
- Werapamil jest potencjalnie szkodliwy dla pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową oraz ciężką dusznością spoczynkową i hipotensją z bardzo wysokim gradientem spoczynkowym (np. >100 mmHg), jak również dla dzieci <6 tyg. życia [3 (szkodliwa), C-LD].

Siła zaleceń:

- 1 (silna) - korzyść >>>ryzyko;
- 2a (umiarkowana) - korzyść >> ryzyko;
- 2b (słaba) - korzyść ≥ryzyko;
- 3 (brak korzyści) - korzyść = ryzyko;
- 3 (szkodliwa) - ryzyko > korzyść

Poziom zaleceń:.

A – wysokiej jakości dowody pochodzące z więcej niż jednego RCT / metaanalizy wysokiej jakości RCT;



	<p><i>B-R – dowody naukowe umiarkowanej jakości pochodzące z jednego lub więcej RCT / metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</i></p> <p><i>B-NR – dowody naukowe umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub rejestrów / metaanalizy tego typu badań;</i></p> <p><i>C-LD – dowody pochodzą z randomizowanych lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub rejestrów z ograniczeniami w zaprojektowaniu lub przeprowadzeniu / metaanalizy tego typu badań;</i></p> <p><i>C-EO – konsensus ekspertów klinicznych</i></p>
--	---

HCM – kardiomiopatia przerostowa (ang. Hypertrophic Cardiomyopathy), LVOT – droga odpływu lewej komory (ang. left ventricular outflow tract), LV – lewa komora serca (ang. left ventricular), oHCM – kardiomiopatia przerostowa zawężająca (ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy); SRT – zabiegi zmniejszające grubość przegrody (ang. septal reduction therapy)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 73), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- $\beta$ -blokery (ryczałt: *acebutololum, bisoprolol fumarate/ bisoprololi fumaras, metoprololi tartras, nebivololi hydrochloridum/ nebivololum, propranololi hydrochloridum*; odpłatność 30%: *carvedilolum*);
- blokery kanału wapniowego (ryczałt: *diltiazemi hydrochloridum, nitrendipinum, verapamilum*; odpłatność 30%: *amlodipini besilas, amlodipinum, felodipinum, lacidipine*).

Należy mieć na uwadze, iż u chorych na oHCM zalecane są  $\beta$ -blokery nierozszerzające naczyń (wytyczne ESC 2023), np. metoprolol, atenolol, propranolol i bisoprolol, przy czym wyłącznie propranolol posiada rejestrację do leczenia w populacji chorych z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Ponadto, zgodnie z rozporządzeniem w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870) finansowane są następujące procedury:

- E43 – Ablacja zaburzeń rytmu;
- E46 – Ablacja (prosta) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D;
- E47 – Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D;
- E48 – Ablacja migotania przedsionków – izolacja żył płucnych;

## 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Najlepsze leczenie standardowe / objawowe (SoC, ang. standard of care), obejmujące leczenie nierozszerzającymi naczyniami BBs (propranolol) i/lub CCBs (diltiazem i werapamil)</b></p>	<p><i>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego terapia mawakamtenem będzie udostępniana chorym z wiek 18 lat i powyżej objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM) w klasie II–III według NYHA, pomimo stosowania leczenia BBs lub CCBs (lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii), z LVEF <math>\geq</math>55% oraz LVOT <math>\geq</math>50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji.</i></p> <p><i>Kierując się tymi zapisami oraz wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z utrzymującymi się objawami choroby pomimo zastosowania leczenia standardowego tj. BBs/CCBs leczenie to należy modyfikować dodając mawakamten (ESC 2023) lub dizopiramid (ESC 2023, AHA/ACC 2020). Mawakamten można również zastosować w monoterapii w przypadku chorych z nietolerancją BBs, CCBs lub dizopiramidu lub przeciwwskazaniami do ich zastosowania (ESC 2023).</i></p> <p><i>W warunkach polskich objawowi chorzy na oHCM mają dostęp do finansowanego ze środków publicznych leczenia standardowego (SoC) zalecanego wytycznymi</i></p>	<p>Wybór zasadny i odpowiedni.</p>

	<p><i>klinicznymi tj. nierozszerzające naczyń BBs i/lub CCBs (...). Leczenie dizopiramidem mogłoby być prowadzone na zasadach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych na co wskazuje pozytywna opinia Rady Przejrzystości (AOTMiT SRP 108/2021) oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT (AOTMiT RP 108/2021) dla leku Rythmodan wydana we wskazaniu oHCM. Brak jest informacji co do liczby chorych z oHCM objętych leczeniem dizopiramidem w chwili obecnej w ramach RDTL. Wiadomym jest jedynie, że w 2020 r. importem docelowym produktu leczniczego Rythmodan, kapsułki à 100 mg oraz Rythmodan, tabletki à 250 mg we wskazaniu oHCM objętych było odpowiednio 6 i 1 chorych na oHCM (unikalne numery PESEL we wnioskach) (AOTMiT Rythmodan 2021), co świadczy o tym, że terapia dizopiramidem jako terapia dodana do SoC nie powinna być traktowana jako powszechne leczenie stanowiące rzeczywistą praktykę kliniczną. Podobnie, eksperci PBAC wskazywali, że dizopiramid jest rzadko stosowany w rutynowej praktyce klinicznej u chorych na oHCM, z uwagi na brak przekonywujących dowodów klinicznych na jego skuteczność w tej populacji oraz z uwagi na jego niską tolerancję (PBAC 2022). Podsumowując, leczenie dizopiramidem nie wchodzi w skład najlepszego leczenia standardowego SoC w polskich warunkach.</i></p> <p><i>W badaniach EXPLORER włączeni pacjenci kontynuowali stosowanie dotychczasowego SoC (BBs lub CCBs, co dotyczyło 94,6% uczestników), podobnie w VALOR chorzy stosowali dotychczasowe leczenie (BBs, CCBs lub dizopiramid w monoterapii lub skojarzeniach, do obejmowało 92% pacjentów bez przeciwwskazań lub nietolerancji do tego leczenia).</i></p> <p><i>Z uwagi na powyższe, jako właściwy komparator dla mavakamtenu należy wskazać <b>kontynuację najlepszego leczenia standardowego/objawowego (SoC, ang. standard of care), obejmującego stosowanie leczenia nierozszerzającymi naczyń BBs (reprezentowany przez propranolol) i/lub CCBs (reprezentowane przez diltiazem i werapamil) +/- placebo</b> celem zaślepienia stosowania mavakamtenu.</i></p>	
--	---	--

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Camzyos (mavakamten) w leczeniu w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, pomimo stosowania leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55% i powyżej oraz gradientem drogi odpływu lewej komory (LVOT)  $\geq 50$  mmHg w spoczynku lub po prowokacji.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>rozpoznana, objawowa kardiomiopatia przerostowa zawężającą (oHCM) spełniająca następujące kryteria:               <ul style="list-style-type: none"> <li>klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 55% i powyżej;</li> <li>gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) <math>\geq 50</math> mmHg w spoczynku lub po prowokacji</li> <li>stosowanie leczenia beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\leq 18</math> lat</li> <li>rozpoznanie kardiomiopatii innych niż oHCM</li> <li>postać bezobjawowa (NYHA I)</li> </ul>	Brak
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>mavakamten (MAW) <math>\pm</math> najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC)</li> </ul> Dawkowanie zgodnie z ChPL.	Dawkowanie MAW inne niż w ChPL.	Brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsze leczenie standardowe/objawowe (SoC) +/- placebo</li> </ul>	-	Brak
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka/farmakodynamika</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania I fazy</li> <li>badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowe</li> </ul>	Brak

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawcy wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA, FDA, URPLWMIpB.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 24 października 2023 r. W opinii analityków Agencji przegląd był aktualny. Zdaniem Analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy pod względem doboru haseł, wykorzystanych baz oraz czułości wyszukiwania.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 21.02.2024 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy Agencji odnaleźli jedno dodatkowe badanie w którym opisano długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MAW (badanie MAVALTE).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT:

- EXPLORER-HCM, w którym porównywano MAW z PLC +SoC u pacjentów (populacja z Europy i Ameryki Północnej) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);
- EXPLORER-CN, w którym porównywano MAW z PLC +SoC u pacjentów (populacja z Chin) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);
- VALOR-HCM, w którym porównywano MAW z PLC +SoC u pacjentów (populacja z USA) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);

oraz jedno badanie bez randomizacji – PIONEER-HCM.

W ramach AKL wnioskodawcy uwzględnił również 4 przeglądy systematyczne:

- Ismayl 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Memon 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Mi 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych u dorosłych chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Rabiee Rad 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>EXPLORER HCM</b> (Olivotto 2020, Ho 2020, Hegde 2021, Wheeler 2023, Wheeler 2023a, Spertus 2021, Xie 2022, Saberi 2021, Reaney 2022, Nassif 2022, Reaney 2022a, Burstein 2021)	Wieloośrodkowe (68 ośrodków w Ameryce Północnej tym 2 w Polsce), międzynarodowe badanie II fazy z randomizacją w stosunku 1:1, z podwójnym zaślepieniem.	Mawakamten, N = 123 Placebo, N = 128 <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• masa ciała <math>\geq 45</math> kg;</li> <li>• diagnoza kardiomiopatii przerostowej wg rekomendacji ACC/AHA/ESC, konieczne jest spełnienie obu</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Złożony punkt końcowy: Liczba pacjentów osiągająca odpowiedź kliniczną definiowaną jako poprawa szczytowego zużycia tlenu (pVO<sub>2</sub>) o <math>\geq 1,5</math> ml/kg/min oraz poprawa o <math>\geq 1</math> klasę czynnościową wg NYHA lub poprawa szczytowego zużycia tlenu o <math>\geq 3</math> ml/kg/min bez pogorszenia klasy czynnościowej NYHA; zmianę oceniano w 30.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT03470545 Źródło finansowania: MyoKardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipoteza: <i>superiority</i></li> <li>okres obserwacji: 30 tyg.</li> </ul>	<p>kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>udokumentowany w badaniu echokardiograficznym: przerost lewej komory (LV) bez powiększenia jam serca oraz bez innej choroby kardiologicznej lub ogólnoustrojowej mogącej stanowić wytłumaczenie dla hipertrofii LV z maksymalną grubością ściany lewej komory <math>\geq 15</math> mm (lub <math>\geq 13</math> mm w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej), oraz</li> <li>Szczytowy (peak) gradient LVOT <math>\geq 50</math> mmHg spoczynkowy, po próbie Valsalvy lub po wysiłku</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq 55\%</math> oceniona w echokardiografii przeklatkowej (TTE, ang. transthoracic echocardiography) w spoczynku</li> <li>Gradient LVOT przy próbie Valsalvy <math>\geq 30</math> mmHg oceniany w TTE</li> <li>Obecność objawów o nasileniu II-III klasy czynnościowej wg NYHA</li> <li>Saturacja <math>\geq 90\%</math> w spoczynku</li> <li>Zdolność do wykonania krążeniowo-oddechowej próby wysiłkowej w pozycji pionowej ze współczynnikiem wymiany oddechowej RER <math>&gt; 1,0</math>; w przypadku RER 0,91-1,0 pacjent może być włączony do badania, jeśli osiągnął maksymalny wysiłek (jedynie dozwolone powody dla osiągnięcia wysiłku submaksymalnego to spadek skurczowego ciśnienia krwi [SBP] lub ciężka dławica piersiowa)</li> <li>Odpowiednie okno akustyczne do wykonania TTE</li> <li>Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni muszą stosować odpowiednią antykoncepcję od momentu skriningu do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku</li> </ul>	<p>tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana powysiłkowego gradientu w drodze odpływu z lewej komory (LVOT) oceniana w 30. tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego</li> <li>Zmiana pVO<sub>2</sub> oceniana w 30. tygodniu badania w porównaniu do stanu wyjściowego</li> <li>Liczba pacjentów z poprawą o <math>\geq 1</math> klasę czynnościową wg NYHA</li> <li>Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – wynik w kwestionariuszach KCCQ-CSS (ocena występowania objawów oraz wynikających z choroby ograniczeń fizycznych, wyższy wynik wskazuje na lepszą kontrolę objawów i lepszą jakość życia) i HCMSQ-SoB (narzędzie specyficzne dla HCM, ocena podstawowych objawów, niższy wynik wskazuje na mniejsze nasilenie objawów)</li> <li>Liczba pacjentów osiągająca odpowiedź całkowitą definiowaną jako gradient LVOT <math>&lt; 30</math> mmHg we wszystkich wariantach (w spoczynku, po próbie Valsalvy, po wysiłku) oraz klasa czynnościowa NYHA I</li> <li>Liczba pacjentów z poprawą gradientu LVOT</li> <li>Zmiana stężenia NT-proBNP oraz wysokoczułych troponin sercowych I (hs-cTnI) w surowicy</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza RoB2. Stwierdzono że badanie EXPLORER-HCM obarczone jest niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EXPLORER-HCM według narzędzia RoB2

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
EXPLORER-HCM	Skuteczność kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie



**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- Założone w protokole kryteria włączenia do badania VALOR-HCM były szersze niż kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego, gdyż obejmowały także IV klasę czynnościową wg NYHA. Jednak ostatecznie do próby VALOR-HCM włączono tylko jednego pacjenta z objawami o nasileniu IV klasy czynnościowej wg NYHA, a pozostali chorzy mieli objawy o nasileniu II (7,1%) lub III (92,0%) wg NYHA.
- W badaniach RCT EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM nie genotypowano pacjentów pod kątem CYP2C19 w celu ustalenia odpowiedniej dawki MAW, co jest zalecane w ChPL oraz zapisach programu lekowego. W badaniach początkowo wszyscy pacjenci stosowali taką samą dawkę leku, zgodnie z protokołem, w próbach EXPLORER-HCM i VALOR-HCM rozpoczynano leczenie MAW w dawce 5 mg raz dziennie, a w próbie EXPLORER-CN 2,5 mg raz dziennie (jest to dawka zalecana zgodnie z ChPL dla osób z wolnym metabolizmem CYP2C19, badanie było prowadzone w populacji rasy żółtej, gdzie częstość tego wariantu jest wyższa). U pacjentów z fenotypem wskazującym na wolny metabolizm CYP2C19 może wystąpić kilkukrotny wzrost ekspozycji na MAW, a jednym z głównych niebezpieczeństw z tym związanych jest zwiększenie ryzyka wystąpienia dysfunkcji skurczowej w porównaniu z osobami z prawidłową szybkością metabolizmu CYP2C19. Jednak w każdym z badań prowadzonych w warunkach eksperymentalnych, pacjentów zgodnie z protokołem regularnie monitorowano pod kątem frakcji wyrzutowej lewej komory. W przypadku obniżenia LVEF poniżej ustalonej granicy czasowo lub trwale przerywano leczenie MAW. W sytuacji czasowego przerwania leczenia, jeśli spełnione zostały kryteria do ponownego włączenia MAW, rozpoczynano leczenie w dawce o jeden stopień niższej niż stosowana wcześniej (najniższa dawka w próbach EXPLORER-HCM, VALOR-HCM – 2,5 mg, a w badaniu EXPLORER-CN – 1 mg). Włączenie zgodnie z zapisami programu lekowego do praktyki klinicznej genotypowania CYP2C19 celem ustalenia optymalnej wyjściowej dawki leku dodatkowo zwiększy profil bezpieczeństwa mavakamtenu.
- Liczebność populacji w analizowanych badaniach RCT była stosunkowo niewielka, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że oHCM jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, a mavakamten został uznany przez amerykański organ rejestracyjny FDA za lek sierocy, co ogranicza dostępność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do badań.
- Obserwacja długookresowa mavakamtenu nie została jeszcze zakończona. W badaniach EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN czas leczenia w fazie z randomizacji wynosił 30 tygodni, a pacjenci z badania EXPLORER-HCM mogli następnie zostać włączeni do będącego w toku badania długoterminowego (MAVALTE), w którym okres obserwacji ma wynosić 252 tygodnie (dostępne są tylko częściowe wyniki). W próbie EXPLORER-CN po fazie z randomizacją następowała faza długoterminowa trwająca 48 tygodni, ale wyniki nie zostały jeszcze udostępnione. W próbie VALOR-HCM najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane wynosi 56 tygodni, natomiast całkowity zaplanowany okres trwania badania wynosi 96 tygodni.
- Z badania EXPLORER-HCM wykluczono pacjentów leczonych dizopiramidem oraz dopuszczono stosowanie beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego jedynie w monoterapii, natomiast w badaniu VALOR-HCM, prowadzonego w bardziej zaawansowanej klinicznie populacji, dopuszczono stosowanie wszystkich tych leków w dowolnych kombinacjach.
- W badaniu II fazy PIONEER-HCM kohorta A (N = 11), służąca ocenie farmakokinetyki oraz farmakodynamiki, otrzymywała mavakamten w monoterapii. Natomiast w badaniu EXPLORER-CN prowadzonym w populacji rasy żółtej (gdzie obserwuje się niższą średnią masę ciała oraz większą częstość występowania wolnego metabolizmu CYP2C19) dopuszczono tak-że dawkę 1 mg mavakamtenu.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego mavakamten będzie mógł zostać zastosowany również u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania terapii standardowej (złożonej z beta-blokerów lub blokerów kanałów wapniowych), jednakże w badaniu EXPLORER-HCM mavakamten w monoterapii był stosowany wyłącznie przez 3,3% pacjentów z grupy badanej. Zdaniem Analityków Agencji badanie nie przedstawia wystarczających dowodów na skuteczność stosowania produktu inaczej niż w skojarzeniu z terapią standardową.

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Zgodnie z wytycznymi EMA podstawowym celem leczenia niewydolności serca, będącej konsekwencją zmian morfologicznych i zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu kardiomiopatii przerostowej zawężającą jest zmniejszenie śmiertelności i z tego względu w analizie należy rozważyć uwzględnienie oceny przeżycia

całkowitego. Niemniej w analizowanych badaniach RCT nie założono ustawienia mocy statystycznej badania na ocenę punktów końcowych związanych ze śmiertelnością. Należy zauważyć, że oHCM jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, a mavakamten został uznany przez amerykański organ rejestracyjny FDA za lek sierocy. W związku z tym zaprojektowanie badania z odpowiednią liczebnością populacji do oceny przeżycia całkowitego, wymagającego dodatkowo długookresowej, wieloletniej obserwacji jest w tym przypadku nierealistyczne. Należy jednak podkreślić, że w przeprowadzonych, stosunkowo licznych i wiarygodnych próbach klinicznych szczegółowej ocenie poddano punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, zmianami jej nasilenia/objawowości, korelujące z przeżyciem chorych, a także uwzględniono obiektywną ocenę stanu funkcjonalnego chorych, co jest zgodne z wytycznymi (EMA 2017). W badaniach EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM analizowano liczne punkty końcowe o udowodnionym związku z przebiegiem choroby (w tym parametry hemodynamiczne/czynnościowe i morfologiczne serca, zwłaszcza gradient LVOT, którego zmniejszenie potwierdza działanie przyczynowe leku), związane z nasileniem objawów klinicznych (klasa czynnościowa wg NYHA, wydolność wysiłkowa), biomarkery niewydolności i uszkodzenia serca, a także jakość życia (punkty końcowe typu PROs), co pozwala jednoznacznie potwierdzić skuteczność kliniczną interwencji.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania EXPLORER-HCM, wyniki pozostałych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.4 analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pacjenci stosujący MAW wykazywali istotnie statystyczną przewagę w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC w zakresie punktów końcowych:

- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, różnica między grupami 19,4 pkt. % (95% CI: 8,7 do 30,1);
- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, , różnica między grupami 19,3 pkt. % (95% CI: 9,0 do 29,6);
- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%), różnica między grupami 12,6 pkt. % (95% CI: 3,4 do 21,9);
- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, n (%), różnica między grupami 12,5 pkt. % (95% CI: 4,0 do 21,0).

#### Drugorzędowe punkty końcowe

Leczenie MAW wiązało się z istotną statystycznie poprawą w ramach wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Pacjenci leczeni MAW wykazywali zmniejszenie powysiłkowego gradientu LVOT, zwiększenie pVO<sub>2</sub> i poprawę objawów ocenianych przez lekarzy (klasa NYHA). Szczytowy gradient LVOT po wysiłku zmniejszył się z 86 mm Hg (95% CI: 79,5 do 91,8) do 38 mm Hg (95% CI: 32,3 do 44,0) w przypadku mavakamtenu, podczas gdy w przypadku placebo zmiana wynosiła z 84 mm Hg do 38 mm Hg. dla placebo zmiana wynosiła od 84 mm Hg (95% CI: 78,4 do 91,0) do 73 mm Hg (95% CI: 67,2 do 79,6). Różnica w średniej redukcji wynosiła 35,6 mm Hg (95% CI -43,-2 do -28,-1) na korzyść w grupie MAW.

Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w badaniu EXPLORER HCM:

- Zmiana powysiłkowego gradientu LVOT, średnia (SD) [mmHg]
- Zmiana pVO<sub>2</sub>, średnia (SD) [ml/kg/min]
- Poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, n (%)
- Odpowiedź całkowita definiowana jako zmniejszenie gradientu LVOT (we wszystkich wariantach) do wartości  $< 30$  mmHg oraz osiągnięcie klasy czynnościowej NYHA I, n (%)
- Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT  $< 50$  mmHg, n (%)

- Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT <30 mmHg, n (%)
- Zmiana LVEF, średnia [%]
- % pacjentów z klasą czynnościową NYHA (w 30. tygodniu):
  - I
  - II
  - III
  - Brak danych
- Zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-CSS, średnia (SD)
- Zmiana wyniku kwestionariusza HCMSQ-SoB, średnia (SD)

Wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności, badanie EXPLORER-HCM; okres obserwacji 30 tyg (Olivotto 2020)**

Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Punkt końcowy	Mawakamten N = 123, n (%)	Placebo N = 128, n (%)	Różnica
Poprawa pVO <sub>2</sub> o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO <sub>2</sub> o ≥3,0 ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA	45 (37%)	22 (17%)	19,4 pkt. % (95% CI: 8,7; 30,1)
Poprawa pVO <sub>2</sub> o ≥1,5 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA	41 (33%)	18 (14%)	19,3 pkt. % (95% CI: 9,0; 29,6)
Poprawa pVO <sub>2</sub> o ≥3,0 ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%)	29 (24%)	14 (11%)	12,6 pkt. % (95% CI: 3,4; 21,9)
Poprawa pVO <sub>2</sub> o ≥3,0 ml/kg/min oraz poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA, n (%)	25 (20%)	10 (8%)	12,5 pkt. % (95% CI: 4,0; 21,0)
Drugorzędowe punkty końcowe			
Punkt końcowy	Mawakamten N = 123, n (%)	Placebo N = 128, n (%)	Różnica
Zmiana powysiłkowego gradientu LVOT, średnia (SD) [mmHg]	-47 (40), n = 117	-10 (30), n = 122	-35,6 (95% CI: -43,2; -28,1)
Zmiana pVO <sub>2</sub> , średnia (SD) [ml/kg/min]	1,4 (3,1), n = 120	-0,1 (3,0), n = 125	+1,4 (95% CI: 0,6; 2,1)
Poprawa o ≥1 klasę czynnościową NYHA, n (%)	80 (65%)	40 (31%)	34 pkt.% (95% CI: 22; 45)
Odpowiedź całkowita definiowana jako zmniejszenie gradientu LVOT (we wszystkich wariantach) do wartości <30 mmHg oraz osiągnięcie klasy czynnościowej NYHA I, n (%)	32/117 (27%)	1/126 (1%)	26,6 pkt. % (95% CI: 18,3; 34,8)
Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT <50 mmHg, n (%)	75/101 (74%)	22/106 (21%)	53,5 pkt. % (95% CI: 42,0; 65,0)
Powysiłkowy szczytowy gradient LVOT <30 mmHg, n (%)	64/113 (57%)	8/114 (7%)	49,6 pkt. % (95% CI: 39,3; 59,9)
Zmiana LVEF, średnia [%]	-3,9%	-0,01%	-4,0 pkt. % (95% CI: -5,5; -2,5)
% pacjentów z klasą czynnościową NYHA (w 30. tygodniu)	I	49,6%	21,1%
	II	42,3%	57,8%
	III	6,5%	19,5%
	Brak danych	1,6%	1,6%
Zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-CSS, średnia (SD)	13,6 (14,4), n = 92	4,2 (13,7), n = 88	9,1 (95% CI: 5,5; 12,7)



Zmiana wyniku kwestionariusza HCMSQ-SoB, średnia (SD)	-2,8 (2,7), n = 85	-0,9 (2,4), n = 86	-1,8 (-2,4; -1,2)
---	--------------------	--------------------	-------------------

\*pkt. %- punkty procentowe

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem MAW były na ogół łagodne.

W grupie pacjentów stosujących MAW odnotowano 11 poważnych zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez 10 pacjentów (8%) w porównaniu z 20 zdarzeniami zgłoszonymi przez 11 (9%) pacjentów otrzymujących placebo.

Poważne kardiologiczne zdarzenia niepożądane wystąpiły u czterech pacjentów w grupie otrzymującej MAW (u dwóch migotanie przedsionków, u dwóch kardiomiopatia stresowa); jedno z nich wystąpiło podczas wizyty i jednocześnie spowodowało tymczasowe przerwanie leczenia z powodu LVEF poniżej 50%.

W grupie placebo wystąpiły również cztery poważne kardiologiczne zdarzenia niepożądane (trzy migotania przedsionków, jedno migotanie przedsionków z zastoinową niewydolnością serca). Jeden pacjent w grupie placebo doświadczył nagłej śmierci. W grupie otrzymującej MAW nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia związane z niewydolnością serca.

**Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie EXPLORER-HCM; okres obserwacji 30 tyg (Olivotto 2020)**

Zdarzenie niepożądane	Mawakamten, N=123	Placebo, N=128
Pacjenci z $\geq 1$ zdarzeniem niepożądany związane z leczeniem	108 (88%)	101 (79%)
Całkowita liczba poważnych zdarzeń niepożądanych zdarzeń	11	20
Pacjenci z $\geq 1$ poważnym zdarzeniem niepożądany zdarzenie	10 (8%)	11 (9%)
Migotanie przedsionków	2 (2%)	4 (3%)
Omdlenia	2 (2%)	1 (1%)
Kardiomiopatia stresowa	2 (2%)	0
Nagły zgon	0	1 (1%)
Prześciowy atak niedokrwienny	0	1 (1%)
Zastoinowa niewydolność serca	0	1 (1%)
Zapalenie uchyłków	1 (1%)	0
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0	1 (1%)
Zakażenie układu moczowego	0	2 (2%)
Infekcja	1 (1%)	0
Reumatoidalne zapalenie stawów	0	1 (1%)
Słuczenie	1 (1%)	0
Złamanie przedramienia	1 (1%)	0
Odwodnienie	0	1 (1%)
Polip strun głosowych	0	1 (1%)
Guz perlisty	0	1 (1%)
Rak prostaty	0	1 (1%)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mawakamtenu we wnioskowanym wskazaniu.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Camzyos na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: EudraVigilance i VigiAccess.

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat MAW.

Na stronie EMA wnioskodawca odnalazł informację na temat najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Camzyos, przeciwwskazań do stosowania w ciąży oraz na temat dodatkowego monitorowania leku Camzyos.

Na stronie EMA w dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC) wnioskodawca odnalazł informację na temat procedur dotyczących leku Camzyos. „Było to zgłoszenie protokołu do badania obserwacyjnego, prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, mającego na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa MAW u pacjentów z oHCM, ze szczególnym uwzględnieniem następujących sygnałów bezpieczeństwa: niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową, pacjenci z objawami o nasileniu IV klasy czynnościowej wg NYHA, pacjenci leczenia dizopiramidem, pacjenci leczenia NDHP-CCB w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, długoterminowa ocena niekorzystnego wpływu leku na układ sercowo-naczyniowy. Ponadto, zgłoszony został protokół do metaanalizy oceniającej czas do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE, ang. major cardiovascular event), prowadzonej na podstawie wyników trzech badań RCT oceniających MAW u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (*EXPLORER-HCM*, *VALOR-HCM*, *ODYSSEY-HCM* – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z objawową niezawężającą HCM).”

Na stronie FDA wnioskodawca odnalazł komunikat o dopuszczeniu do obrotu Camzyos w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową oHCM oraz podsumowanie charakterystyki produktu leczniczego Camzyos. Camzyos zmniejsza kurczliwość mięśnia sercowego w związku z tym istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca podczas stosowania leku, a szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi lub z zaburzeniami rytmu serca. W trakcie stosowania Camzyos konieczne jest regularne monitorowanie EKG oraz unikanie stosowania leków wchodzących w interakcję z MAW. Stosowanie Camzyos jest ograniczanie wyłącznie do leczenia w ramach programu Camzyos REMS.

Wnioskodawca przedstawił również dane dotyczące ilości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Camzyos zarejestrowanych w bazach VigiAccess oraz FAERS (FDA Adverse Event Reporting System).

Analitycy Agencji 28.02.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPLW MiPB, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania MAW.

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Camzyos** (ostatnia aktualizacja: 07.08.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Camzyos, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu MAW należą:

- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Ponadto w ChPL Camzyos wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku:

### Dysfunkcja skurczowa zdefiniowana jako objawowa LVEF < 50%

Mavakamten zmniejsza LVEF i może spowodować niewydolność serca wywołaną dysfunkcją skurczową, definiowaną jako objawowa LVEF < 50%. Pacjenci z poważną chorobą współistniejącą, taką jak zakażenie lub arytmia (w tym migotanie przedsionków lub inna niekontrolowana tachyarytmia) bądź poddawani poważnemu zabiegowi kardiochirurgicznemu mogą być narażeni na większe ryzyko dysfunkcji skurczowej i progresji do niewydolności serca. Nowa lub nasilająca się duszność, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kołatanie serca, obrzęk nóg lub podwyższone stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) mogą być objawami przedmiotowymi i podmiotowymi dysfunkcji skurczowej i powinny skłaniać do oceny czynności serca. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wartość LVEF, a następnie dokładnie ją monitorować. Może być konieczne przerwanie leczenia w celu utrzymania LVEF  $\geq$  50%.

### Ryzyko niewydolności serca lub utrata odpowiedzi na mavakamten z powodu interakcji

Mavakamten jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C19 i w mniejszym stopniu przez cytochrom CYP3A4, a u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 w większości przez cytochrom CYP3A4, co może prowadzić do następujących interakcji:

- Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki silnego bądź umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub jakiegokolwiek inhibitora CYP2C19 może zwiększać ryzyko niewydolności serca z powodu dysfunkcji skurczowej.
- Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 lub CYP2C19 może prowadzić do utraty odpowiedzi na leczenie mavakamtenem.
- Rozpoczęcie podawania silnego induktora CYP3A4 lub silnego induktora CYP2C19 może prowadzić do utraty odpowiedzi na leczenie mavakamtenem.
- Zaprzestanie podawania silnego induktora CYP3A4 lub silnego induktora CYP2C19 może zwiększać ryzyko niewydolności serca z powodu dysfunkcji skurczowej.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia mavakamtenem należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje, z uwzględnieniem przyjmowania produktów leczniczych wydawanych bez recepty (takich jak omeprazol czy ezomeprazol).

- Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentów ze stwierdzonym fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 oraz nieustalonym fenotypem CYP2C19.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4.
- Dostosowanie dawki mavakamtenu i (lub) ścisłe monitorowanie może być konieczne u pacjentów rozpoczynających lub przerywających leczenie bądź zmieniających dawkę jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych stanowiących inhibitory albo induktory CYP2C19 lub CYP3A4. Nie zaleca się nieregularnego podawania tych produktów leczniczych.

### Jednoczesne stosowanie z lekami o ujemnym działaniu inotropowym

Nie ustalono bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania mavakamtenu z dyzopiramidem lub stosowania mavakamtenu u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki w skojarzeniu z werapamillem lub diltiazemem. W związku z tym pacjentów stosujących jednocześnie te produkty lecznicze należy ściśle monitorować.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego.

#### Horyzont czasowy

Dożywotni.

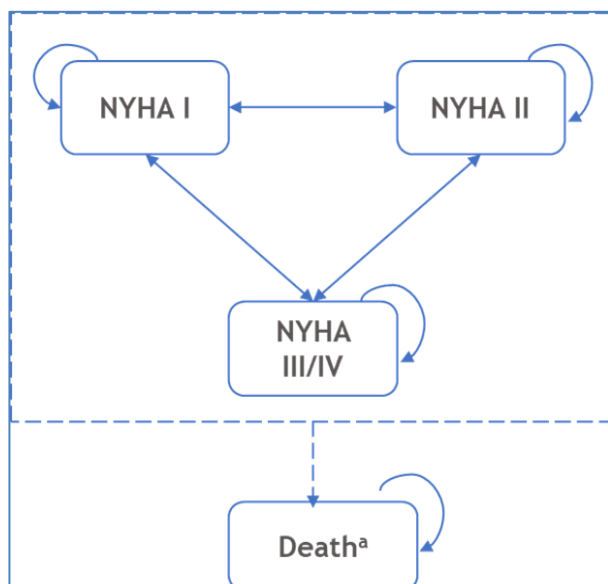
#### Porównywane interwencje

Przeprowadzono porównanie wnioskowanej interwencji (MAW +SoC) z komparatorem SoC (nierozszerzające naczynia beta-blokery (reprezentowane przez propranolol) lub blokery kanału wapniowego (reprezentowane przez diltiazem i werapamil).

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

W analizie wykorzystano model globalny wytworzony przez OPEN Health Group na zlecenie Bristol Myers Squibb, dostosowany do warunków polskich przez firmę Aestimo.

Model wykonano z wykorzystaniem Microsoft Excel 365.



Rysunek 2. Schemat modelu ekonomicznego

Stany w modelu odzwierciedlają ocenę ciężkości objawów niewydolności serca według klas NYHA (New York Heart Association). Przejścia między stanami w modelu zamodelowano do 30. tygodnia w ramieniu MAV+SoC oraz do 46. Tygodnia w ramieniu SoC, następnie do końca horyzontu pacjenci zachowują ocenę. W każdym cyklu pacjent może również przenieść się do stanu zgon.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne oparto o wyniki badania EXPLORER-HCM.

W modelu ekonomicznym wyróżniono dwa zakresy czasowe: krótkoterminowe (Short-term Transition) i długoterminowe (Long-term Transition).

Szacując prawdopodobieństwa w krótkoterminowej części modelu korzystano z przejść pomiędzy stanami zdrowia w horyzoncie badania *EXPLORER-HCM* (tj. do 30. Tygodnia).

Do badania *EXPLORER-HCM* włączano pacjentów w klasach NYHA II i NYHA III, stąd brak jest danych dla klas NYHA I oraz IV w tygodniu 0-4.

Dla grupy pacjentów leczonych MAW+SoC dostępne są dane dla okresu obserwacji do 30 tyg. Ze względu na to że od 30tyg. do rozpoczęcia badania *EXPLORER LTE* pacjenci byli w fazie okresu *washout*.

W ocenie długoterminowej nie symulowano przejść pomiędzy stanami według klas NYHA – pacjenci przypisani do ramienia MAW+SoC zachowują ocenę NYHA z 30. tygodnia, natomiast chorzy przypisani do ramienia SoC zachowują ocenę NYHA z 46. tygodnia.

Śmiertelność związaną z kardiomiopatią oszacowano na podstawie wyników analizy Humedica EMR oraz wyników z rejestru SHaRe. Uwzględniono zwiększoną śmiertelność związaną z ciężkością objawów niewydolności.

### Uwzględnione koszty

W AE uwzględniono następujące koszty:

- porównywanych interwencji; mawakamten oraz beta-blokery (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.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia względem klas NYHA. W przypadku NYHA IV ze względu na małą liczbę wyników przyjęto wartość z NYHA III.

Źródłem danych dla stanów użyteczności były dane z analizy HRQoL w badaniu *EXPLORER HCM*.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzą z danych niepublikowanych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	MAW + SoC	SoC
Efekt [QALY]	9,56	7,98
Efekt inkrementalny [QALY]	1,58	
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		221 645
Koszt inkrementalny [zł]		

Parametr	MAW + SoC	SoC
ICUR [zł/QALY]		
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		221 645
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mawakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy. Wariant z RSS

Parametr	Wynik deterministyczny	Wynik probabilistyczny
Efekt inkrementalny [QALY]	1,58	1,58
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez produkty Camzyos

<sup>1</sup> 190 380 zł



**Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS**

#### **Kierunkowa analiza wrażliwości**



**Rysunek 4. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej analizy wrażliwości – wariant min i max, z uwzględnieniem RSS**

## Scenariuszowa analiza wrażliwości



Rysunek 5. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W modelu przyjęto że wszyscy pacjenci otrzymywać będą terapię standardową (BB lub CCB), również w kolejnych liniach leczenia. Założenie to nie odzwierciedla prawidłowo zapisów uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z którym terapia mavakamtenem będzie mogła być stosowana również u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania terapii standardowej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu zostały zamodelowane wyłącznie do 30 tygodnia w ramieniu MAW+SoC oraz do 46 tygodnia w ramieniu SoC. Do końca horyzontu utrzymywany jest stan z 30/46 tygodnia. Średnia ocena wg. NYHA stabilizuje się w obu ramionach w 20. do 30. tygodnia obserwacji. Wynik w ramieniu SoC następnie rośnie do poziomu zbliżonego do wejściowego w 46. Tygodniu. Zgodnie z danymi dostarczonymi CADTH pogorszenie sprawności wg. NYHA po 30 tygodniu obserwowano również w grupie mavakamtenu. W związku z powyższym, przyjęte założenie może zaburzać wyniki na korzyść mavakamtenu. Przyjęcie prawdopodobieństw przejścia między stanami w ramieniu SoC z 20 tygodniowego okresu obserwacji powoduje spadek inkrementalnych efektów zdrowotnych do 1,22 (z 1,58 w analizie podstawowej) oraz [REDACTED]

Przeżycie nie było oceniane w badaniu EXPLORER-HCM Śmiertelność w modelu powiązano z oceną wg. NYHA na podstawie danych z rzeczywistej praktyki. Jako źródło danych przyjęto rejestr pacjentów ze Stanów Zjednoczonych Ameryki. Klasa wg. NYHA oparta jest o subiektywną ocenę objawów i nie odnosi się bezpośrednio do stopnia zaawansowania choroby. Ze względu na specyfikę klasyfikacji, w poszczególnych klasach mogą znajdować się pacjenci o heterogenicznej charakterystyce, w modelu jednakże przyjęto ten sam hazard zgonu dla wszystkich pacjentów w obrębie klasy. Przyjęcie śmiertelności niezależnej od klasy NYHA w modelu, powoduje spadek inkrementalnych lat życia do 0,002 (z 1,34 LY w analizie podstawowej) oraz [REDACTED], założenie ma więc istotny wpływ na wyniki modelu, na korzyść mavakamtenu. Ponadto, ze względu na pochodzenie wykorzystanych danych, nie jest możliwym do określenia czy uzyskane wyniki są adekwatne do Polskich warunków.

Powyższe założenia zostały przetestowane łącznie w reanalizie Agencji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszego raportu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidację wewnętrzną złożoną z:

- 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).

W ramach analizy konwergencji odnaleziono jedną publikację zawierającą ocenę ekonomiczną leczenia chorych z oHCM; jej wyniki przedstawiono w rozdziale 16.2.3. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W ramach analizy konwergencji przedstawiono porównanie wyników ekstrapolacji wykonanej na użytek modelowania z wynikami badania EXPLORER-HCM. Wyniki przedstawiono w rozdziale 8.3.1. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Reanaliza Agencji

W związku z ograniczeniami dotyczącymi danych wejściowych przedstawionymi w niniejszym rozdziale, Analitycy przeprowadzili reanalizę wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę. Zestawienie założeń przyjętych w reanalizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w reanalizie Agencji

Parametr	Wartość w analizie podstawowej wnioskodawcy	Wartość w reanalizie Agencji
Przyjęcie wartości prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu SoC	Z okresu 46 tygodni	Z okresu 30 tygodni
Śmiertelność	Zależna od NYHA. Przyjęta na podstawie wyników Humedica EMR.	Niezależna od NYHA

Tabela 16. Wyniki reanalizy Agencji

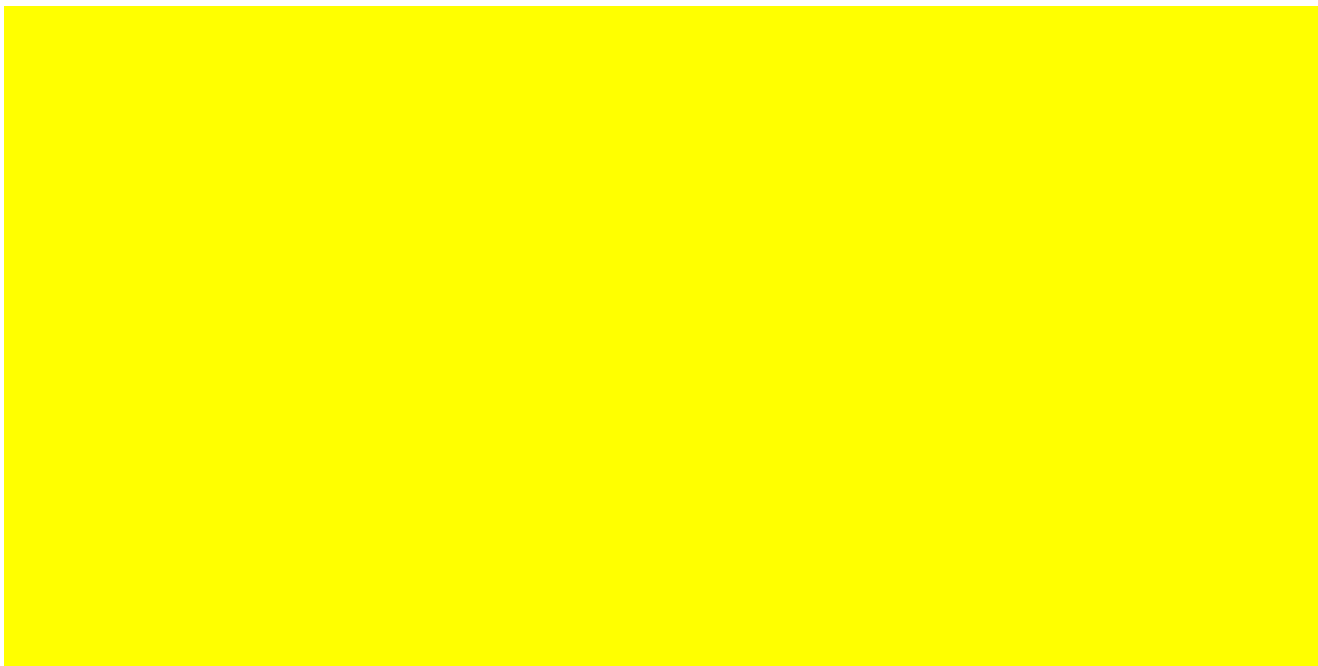
Parametr	MAW + SoC	SoC
Efekt [QALY]	10,77	10,23
Efekt inkrementalny [QALY]	0,55	
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z reanalizą Agencji stosowanie mawakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].

Tabela 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla reanalizy Agencji. Wariant z RSS

Parametr	Wynik deterministyczny	Wynik probabilistyczny
Efekt inkrementalny [QALY]	0,55	0,54
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez produkty Camzyos [redacted].



**Rysunek 6. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości – reanaliza Agencji, z uwzględnieniem RSS**

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

##### Horyzont czasowy

Dwuletni

##### Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

#### Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

Chorobowość kardiomiopatii przerostowej określono na podstawie amerykańskiego opracowania Maron 2018. Odsetek chorych w klasach II-III wg. NYHA przyjęto z publikacji Charron 2018Na podstawie powyższych danych stwierdzono, że potencjalnie 3 400 pacjentów rocznie spełnia proponowane kryteria do zastosowania terapii mawakamtenem. Szczegółowe omówienie powyżej przedstawionych wyliczeń, przedstawiono w rozdz. 4.1 BIA wnioskodawcy.

Wyniki powyższego oszacowania epidemiologicznego nie są jednoznaczne z liczebnością populacji docelowej do terapii mawakamtenem w Polsce. Spowodowane jest to dodatkowymi kryteriami w proponowanym programie lekowym, m.in. dotyczącymi frakcji wyrzutowej lewej komory czy gradientu drogi odpływu lewej komory, które zawężają liczebność populacji docelowej. Do określenia faktycznej liczby pacjentów, u których zostanie zdiagnozowana przerostowa kardiomiopatia zawężająca wykorzystano dane raportowane przez NFZ w ramach projektu „Otwarte dane – dostęp, standard, edukacja” (dane.gov.pl). Wnioskodawca konserwatywnie przyjął, że liczba pacjentów ze stwierdzonym oHCM wynosi ok. 1 300 pacjentów rocznie. Dodatkowo założono, iż ze względu na wnioskowanie o utworzenie programu lekowego dedykowanego leczeniu przerostowej kardiomiopatii przerostowej, w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Camzyos liczba rozpoznanych oHCM będzie wzrastała. Z tego względu w pierwszych dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego (lata 2025-2026) określono, że liczba polskich pacjentów, u których zostanie zdiagnozowana przerostowa kardiomiopatia przerostowa wyniesie kolejno 1 300 i 1 600 pacjentów.

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej zawarto w rozdz. 4.2 BIA wnioskodawcy.

##### Udziały w rynku

Tabela 18. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz nowym

Schemat leczenia	Wariant podstawowy		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz nowy	Scenariusz nowy

Szczegóły dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku zawarte są w rozdz. 5 BIA wnioskodawcy.

### Koszty

- koszty leków,
- koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania,
- koszty opieki zdrowotnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Camzyos w wariantach z uwzględnieniem, i bez uwzględnienia RSS, przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Ceny jednostkowe chlorowodoru propranololu, chlorowodoru diltiazemu oraz werapamilu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2023 r. W ramach paramentów kosztowych uwzględniono również koszt genotypowania CYP2C19, który oszacowano na podstawie cenników laboratoriów diagnostycznych. Badanie to wykonuje się w celu dostosowania dawki mavakamtenu. W danych publikowanych przez NFZ nie odnaleziono świadczenia, które można by uznać za właściwe do rozliczania wykonania testu genetycznego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Pozostałe koszty diagnostyki i monitorowania oparto na danych wnioskodawcy, danych NFZ oraz badaniu EXPLORER-HCM (wykorzystano uśrednione koszty z wykorzystaniem średniej ważonej odsetkiem pacjentów w danej klasie NYHA włączanych do badania). Z kolei cykliczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych założono bazując na badaniu EXPLORER-HCM oraz danych sprawozdanych na stronie statystyki.nfz.gov.pl. Konserwatywnie założono, że zużycie zasobów zarówno w ramieniu MAW+SoC jak i SoC jest jednakowe, przez co koszty te nie są składową wpływającą na wynik analizy wpływu na budżet.

Koszty przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika w większości są spójne z kosztami przyjętymi w przeprowadzonej równolegle analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Zestawienie parametrów kosztowych modelu przedstawiono w BIA wnioskodawcy, rozdz. 6.

Z kolei podsumowanie danych wejściowych modelu dla wariantu podstawowego zamieszczono w BIA wnioskodawcy, w rozdz. 7. Założenia wariantów analizy wrażliwości opisano w rozdz. 8 BIA wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Wariant podstawowy		
	Wariant minimalny		
	Wariant maksymalny		

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					
<b>Scenariusz nowy</b>					
Koszty wnioskowanego leku	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				
Koszty pozostałe	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				
Koszty sumaryczne	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>					
Koszty wnioskowanego leku	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				
Koszty pozostałe	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				
Koszty sumaryczne	Podstawowy				
	Minimalny				
	Maksymalny				

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi natomiast [redacted] chorych w I roku refundacji oraz [redacted] chorych w II roku refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z [redacted], które z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy. W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] (I rok) i [redacted] (II rok).

Całkowity koszt refundacji leku Camzyos oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt mawakamtenu wyniesie odpowiednio [redacted] w I oraz [redacted] w II roku refundacji.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 2.3 BIA wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 12 BIA wnioskodawcy):

##### 1. Koszty diagnostyki, monitorowania i opieki zdrowotnej w leczeniu oHCM

W analizie wpływu na budżet do obliczeń w obu ramionach leczenia wykorzystano koszty diagnostyki, monitorowania i opieki zdrowotnej obliczone w ramach analizy ekonomicznej uśrednione z wykorzystaniem średniej ważonej odsetkiem pacjentów w danej klasie NYHA włączanych do badania EXPLORER-HCM. Z tego powodu koszty naliczane w ramach analizy BIA są uproszczone względem analizy ekonomicznej. Należy zaznaczyć, że konserwatywnie założono, że zużycie zasobów zarówno w ramieniu MAW+SoC jak i SoC jest jednakowe, przez co koszty te nie są składową wpływającą na wynik analizy wpływu na budżet.

##### 2. Udziały stosowania mawakamtenu

Terapia mawakamtenem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem będzie stanowiła terapię dodaną do obecnie stosowanego leczenia farmakologicznego  $\beta$ -blokerami oraz blokerami kanału wapniowego. Jako że pacjenci w dalszym ciągu będą otrzymywali standardową opiekę zdrowotną wyniki przeprowadzonej analizy w znacznym stopniu uzależnione są od przyjętych udziałów w niniejszej analizie. W analizie pod-stawowej w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej założono, że leczenie mawakamtenem otrzyma      % pacjentów, natomiast w kolejnym roku -      % pacjentów. Stopniowy przyrost liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Camzyos wydaje się zasadny, biorąc pod uwagę standardowe tempo rozpowszechniania terapii stosowanych w ramach programu lekowego.     

    . Alternatywne poziomy ekspansji terapii mawakamtenem testowano w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

### 3. Koszty genotypowania CYP2C19

Jednym z kluczowych badań uwzględnionych w ramach proponowanego projektu programu lekowego jest przeprowadzenie genotypowania CYP2C19 w celu dostosowania dawki mavakamtenu. W danych publikowanych przez NFZ nie odnaleziono świadczenia, które można by uznać za właściwe do rozliczania wykonania testu genetycznego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Z tego względu koszt badania oszacowano na podstawie cennik laboratoriów diagnostycznych publikowanych w zasobach przeglądarki [www.google.com](http://www.google.com). Jako że koszt ten oszacowano na podstawie czterech odnalezionych źródeł obarczony jest on pewną niepewnością. Należy zaznaczyć, że rozbieżność między poszczególnymi cennikami była niewielka (oszacowany koszt badania równy 626,00 zł; SD: 40,97 zł, SE: 20,48 zł), przez co obliczony koszt badania wydaje się prawidłowo oddawać koszty związane z dostosowaniem dawki produktu leczniczego Camzyos.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Camzyos. W ramach AW testowano następujące scenariusze:

- cena Camzyos +5%;
- cena Camzyos -5%;
- obniżenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%;
- podwyższenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%;
- jednakowy odsetek pacjentów z NYHA II i NYHA III;
- jednakowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- jednakowa częstość monitorowania pacjentów;
- nieuwzględnienie pełnej refundacji leków z wykazu D2 u pacjentów w wieku 65+;
- brak testowania genetycznego;
- jednakowe udziały stosowania BB i CCB;

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia. W przypadku żadnego z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

W wariacie analizy wrażliwości zakładającym jednakowy odsetek pacjentów z NYHA II i NYHA III (NYHA II: 50%; NYHA III: 50%), będący założeniem własnym wnioskodawcy, stwierdzono największy spośród wszystkich testowanych wariantów [redacted] wydatków vs. analizy podstawowej [redacted] oraz [redacted]. Wspomniany wariant analizy wrażliwości miał największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy. W przypadku pozostałych testowanych wariantów AW wzrost lub spadek wydatków nie przekraczał 5-procentowej różnicy względem analizy podstawowej.



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na obniżeniu ceny każdego zrefundowanego opakowania tego produktu leczniczego (mechanizm rabatowy). Z kolei bez RSS [redacted]. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Camzyos (MAW+SoC) wynosi kolejno [redacted] w wariantcie podstawowym.

W przypadku przeprowadzonej analizy wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano [redacted]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali mawakamten w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował następujące rozwiązanie:

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] rocznie. Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających o [REDACTED] rocznie maksymalne szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o refundacji produktu leczniczego Camzyos (w wariantcie maksymalnym bez RSS). Szczegóły przeprowadzonych szacunków zamieszczono w rozdz. 5 AR wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W piśmie zlecającym MZ zawarto dodatkową prośbę o opinię Agencji na temat, zastosowanych w programie lekowym, kryteriów oceny skuteczności leczenia oraz o ewentualne wskazanie innych parametrów, które mogłyby posłużyć do monitorowania tej skuteczności, a także wskazanie czy zdaniem Agencji istnieje potrzeba utworzenia Zespołu Koordynacyjnego dedykowanego omawianemu wskazaniu.

Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia mawakamtenem zawarte w proponowanym programie lekowym „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)” obejmuje:

- określenie klasy NYHA,
- elektrokardiografię (EKG), echokardiografię przezklatkową (grubość ściany lewej komory, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), gradient drogi odpływu lewej komory (LVOT) w spoczynku oraz po próbie Valsalvy),
- oznaczenie poziomu N -końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT -proBNP),
- oznaczenie stężenia troponiny T.

W ramach odnalezionych wytycznych klinicznych, w szczególności zwrócono uwagę na istotność oceny w trakcie leczenia biomarkerów takich jak zmiana stężenia BNP lub NT-proBNP oraz wysokoczułych troponin sercowych I (hs-cTnI) w surowicy, których wysoki poziom powiązany jest ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca i zgonem oraz ma wartość prognostyczną i służyć monitorowaniu terapii (ESC 2023). Kompleksowa ocena wymiarów serca oraz funkcji skurczowej LV i RV i rozkurczowej LV jest zalecana u wszystkich pacjentów podczas wstępnej oceny i podczas obserwacji w celu monitorowania postępu choroby oraz oceny terapii. W dokumencie wskazano również potrzebę laboratoryjnej oceny funkcji wątroby, nerek oraz proteinurii i stężenia kinazy kreatynowej w surowicy; badania te nie zostały jednak przewidziane w zapisach uzgodnionego programu lekowego.

Odnalezione doniesienia (Kebed 2020) sugerują, że oznaczenia średnicy drogi odpływu lewej komory mogą być obarczone błędem. Ze względu na subiektywny charakter oceny w skali NYHA oraz zależny od operatora wynik pomiarów echokardiograficznych, zasadnym wydaje się powołanie zespołu kwalifikującego, celem zapewnienia właściwej kwalifikacji oraz dyskwalifikacji pacjentów.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Camzyos (mawakamten) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z objawową (w klasie II-III NYHA) kardiomiopatią przerostową zawężającą, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.02.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *camzyos* oraz *mavacamten*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć dokumentów zagranicznych agencji HTA.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania leku Camzyos odnaleziono na stronach: CADTH, G-BA, HAS, NICE oraz PBAC.

W przypadku dokumentu wydanego przez irlandzką agencję HTA, w wyniku szybkiego przeglądu (*rapid review*) zalecono przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej dla leku Camzyos we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM. Z kolei na portalu szkockiej agencji SMC zamieszczono informację o rozpoczęciu oceny leku Camzyos we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM.

pozytywne rekomendacje zostały wydane przez niemiecką oraz francuską agencję HTA. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść płynącą ze stosowania mawakamtenu w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NY-HA) oHCM. Zalecenie oparto na wynikach badań klinicznych EXPLORER-HCM i VALOR-HCM, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii MAW oraz spodziewany wpływ leczenia na wydolność fizyczną i objawy u chorych, zmniejszenie konieczności przeprowadzania SRT oraz wpływ na jakość życia.

Dwie odnalezione rekomendacje, brytyjska i kanadyjska, wydały stanowisko pozytywne z ograniczeniami. W dokumencie NICE 2023 zaznaczono, że jest warunkiem, aby leczenie mawakamtenem stanowiło terapię dodaną (*add-on*) do SoC (BBs, CCBs lub dizopiramidu), oraz by leku był dostarczany na zasadach uzgodnionych w ramach *commercial arrangement*. Z kolei kanadyjska agencja HTA CADTH ogranicza rekomendację mawakamtenu do spełnienia kryteriów stanu zdrowia oraz stosowania poprzednich terapii jak w badaniach EXPLORER-HCM i VALOR-HCM.

Odnaleziono również jedną negatywną rekomendację, PBAC 2022. Zaznaczono w niej, iż długoterminowe korzyści kliniczne oraz bezpieczeństwo i wpływ na inne kliniczne punkty końcowe istotne dla pacjenta, takie jak hospitalizacja lub śmiertelność, są nieznane. Wskazano ponadto, że przedłożony do oceny model ekonomiczny oparty jest o bardzo optymistyczne i wysoce niepewne założenia dotyczące korzyści długoterminowych, a wartość ICER jest niedoszacowana.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla leku Camzyos**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NY-HA) oHCM.	<b>Ocena pozytywna</b> Do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania MAW wykorzystano podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy EXPLORER-HCM (w każdym przypadku łącznie z terapią według zaleceń lekarza). Aby uzyskać dodatkową korzyść, wzięto pod uwagę subpopulację, która otrzymywała jednocześnie terapię oHCM zgodnie z odpowiednią terapią porównawczą w postaci nierozszerzających naczyń

		beta-blokerów, werapamilu lub diltiazemu. W ogólnej ocenie można wskazać znaczne dodatkowe korzyści stosowania mavacamtenu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.
<b>HAS 2023</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM leczonych SoC.	<b>Ocena pozytywna</b> Zgodnie z opinią francuskiej agencji, przyznano finansowanie w ramach procedury wczesnego dostępu porejestacyjnego (z fr. <i>autorisation d'accès précoce</i> ). W ocenie wzięto pod uwagę wyniki badań rejestracyjnych (EXPLORER-HCM i VALOR-HCM), w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii MAW oraz spodziewany wpływ leczenia na wydolność fizyczną i objawy u chorych, zmniejszenie konieczności przeprowadzania SRT oraz wpływ na jakość życia, przy czym jak zaznaczono nie udowodniono do tej pory wpływu na obciążenie chorobą (morbidity) i śmiertelność
<b>NICE 2023</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM	<b>Ocena pozytywna z ograniczeniami</b> Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Camzyos we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z objawową kardiomiopatią (klasa II–III wg NYHA), pod warunkiem, że leczenie mavacamtenem będzie stanowić terapię dodaną ( <i>add-on</i> ) do SoC (BBs, CCBs lub dizopiramidu, o ile nie występują przeciwwskazania do ich zastosowania) oraz po dostarczeniu leku na zasadach uzgodnionych w ramach <i>commercial arrangement</i> . Jak zaznaczono w uzasadnieniu mavacamten stanowi pierwszą zarejestrowaną opcję leczenia przyczynowego, a w badaniach klinicznych wykazano, że jest skuteczniejszy niż SoC w łagodzeniu objawów choroby oraz prowadzi do opóźnienia lub braku konieczności wykonania SRT. Przedłożone oszacowania ekonomiczne wskazują, że terapia jest prawdopodobnie efektywna kosztowo.
<b>CADTH 2023</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM	<b>Ocena pozytywna z ograniczeniami</b> Prowadzono ocenę produktu leczniczego Camzyos we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM wskazując na zasadność finansowania tego leku w ocenianej populacji po spełnieniu następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryteriami włączeni do badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM były odpowiednio wartości LVEF <math>\geq 55\%</math> i <math>\geq 60\%</math> w momencie skryningu. Dodatkowo od włączonych chorych wymagano grubości ściany LV <math>\geq 15</math> mm (lub <math>\geq 13</math> mm u pacjentów z rodzinnym zachorowaniem na HCM) oraz wartości LVOT <math>\geq 50</math> mmHg w spoczynku, w próbie Valsalvy lub po wysiłku, potwierdzona badaniem echokardiograficznym.</li> <li>• Większość pacjentów włączonych do badań EXPLORER-HCM i VALOR-HCM (90%) stanowiły osoby stosujące SoC obejmujące leczenie BBs lub CCBs.</li> </ul> W uzasadnieniu rekomendacji podkreślono, że w badaniu EXPLORER-HCM wśród pacjentów leczonych MAW wykazano poprawę o $\geq 1$ klasę czynnościową wg NYHA oraz w zakresie zmiany pVO <sub>2</sub> , natomiast w badaniu VALOR-HCM wykazano, że mniej chorych spełniało kryteria kwalifikacji do SRT lub wybierało tę metodę leczenia. Produkt leczniczy Camzyos może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, zmniejszając dolegliwości wynikające z objawów HCM i poprawiając HRQoL. Terapia MAW nie jest efektywna kosztowo, a oszacowane 3-letnie koszty leczenia przekraczają 54 milionów dolarów (kanadyjskich).
<b>PBAC 2022</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową oHCM	<b>Ocena negatywna</b> Nie przychyłono się do objęcia refundacją leku Camzyos dla dorosłych pacjentów z objawową oHCM. W opinii PBAC dla MAW ( $\pm$ SoC: BBs/CCBs) wykazano krótkoterminowe umiarkowane korzyści w zakresie poprawy objawowości względem terapii SoC (BBs/CCBs). Niemniej jednak długoterminowe korzyści kliniczne oraz bezpieczeństwo i wpływ na inne kliniczne punkty końcowe istotne dla pacjenta, takie jak hospitalizacja lub śmiertelność, są nieznane. Wskazano ponadto, że przedłożony do oceny model ekonomiczny oparty jest o bardzo optymistyczne i wysoce niepewne założenia dotyczące korzyści długoterminowych, a wartość ICER niedoszacowana.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.01.2024 r., znak PLR.4500.2116.2023.13.DGO, PLR.4500.2117.2023.13.DGO, PLR.4500.2118.2023.16.DGO, PLR.4500.2119.2023.13.DGO (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 2,5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800728,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800735,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 15 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800759,
- Camzyos, mavacamtenum, kaps. twarde, 10 mg, 28 szt., GTIN: 08027950800742

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2024 r., znak OT.423.1.3.2024.MPK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4.03.2024 r.

### Problem zdrowotny

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) to choroba cechująca się zwiększeniem grubości ściany lewej komory, którego nie można wytłumaczyć wyłącznie jej nieprawidłowym obciążaniem. Na podstawie gradientu ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOT, ang. left ventricular outflow tract) HCM różnicuje się na m.in. postać z zawężeniem (oHCM, ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy).

Częstość występowania HCM ocenia się na 0,02 – 0,23% populacji dorosłych, a roczna śmiertelność wynosi +/- 1%. Choroba może ujawnić się w każdym wieku, ale zazwyczaj występuje u ludzi młodych. W 70% przypadków HCM występuje rodzinie.

Najczęściej przyczyną HCM jest mutacja genu kodującego jedno z białek sarkomeru sercowego – genu łańcucha ciężkiego B-miozyny (10-20% rodzinnych postaci HCM), białka C wiążącego miozynę (15-30% rodzinnych postaci HCM) i sercowej troponiny T (obciążone dużym ryzykiem nagłego zgonu, niekiedy nie stwierdza się przerostu, tylko zaburzenia układu włókien mięśniowych), rzadziej aktywny, troponiny I lub łańcucha lekkiego miozyny.

W przypadku rokowania, zależy ono do wielu czynników, takich jak nasilenie objawów hemodynamicznych (gorsze w postaci zawężającej z dużym gradientem) i zaburzeń rytmu (większe ryzyko nagłego zgonu) Blisko 25% chorych dożywa >75 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano kontynuację najlepszego leczenia standardowego/objawowego (SoC, ang. standard of care), obejmującego stosowanie leczenia nierozszerzającymi naczyn BBs (reprezentowany przez propranolol) i/lub CCBs (reprezentowane przez diltiazem i werapamil) +/- placebo celem zaślepienia stosowania mavacamtenu. W opinii analityków Agencji wybór jest zasadny i odpowiedni.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT w których porównywano MAW z PLC +SoC u pacjentów z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM): EXPLORER-HCM, EXPLORER-CN, VALOR-HCM oraz jedno badanie bez randomizacji – PIONEER-HCM.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu EXPLORER HCM ze względu na populację uwzględnioną w badaniu (populacja z Europy i Ameryki Północnej).

Pacjenci stosujący MAW wykazywali istotnie statystyczną przewagę w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC w zakresie pierwszorzedowych punktów końcowych:

- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, różnica między grupami 19,4 pkt. % (95% CI: 8,7 do 30,1);
- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, , różnica między grupami 19,3 pkt. % (95% CI: 9,0 do 29,6);



- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%), różnica między grupami 12,6 pkt. % (95% CI: 3,4 do 21,9);
- Poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, n (%), różnica między grupami 12,5 pkt. % (95% CI: 4,0 do 21,0).

Leczenie MAW wiązało się z istotną statystycznie poprawą w ramach wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo.

### Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem MAW były na ogół łagodne. W grupie pacjentów stosujących MAW odnotowano 11 poważnych zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez 10 pacjentów (8%) w porównaniu z 20 zdarzeniami zgłoszonymi przez 11 (9%) pacjentów otrzymujących placebo.

Poważne kardiologiczne zdarzenia niepożądane wystąpiły u czterech pacjentów w grupie otrzymującej MAW (u dwóch migotanie przedsionków, u dwóch kardiomiopatia stresowa).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mavakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest [REDACTED]

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez produkty Camzyos [REDACTED]

Analitycy Agencji przeprowadzili reanalizę w której przyjęto alternatywne założenia dot. przyjętych wartości prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu SoC oraz śmiertelność.

Zgodnie z reanalizą Agencji stosowanie mavakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej [REDACTED] Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED].

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Analityków Agencji prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez produkty Camzyos wynosi [REDACTED]

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie wydatków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Camzyos (mavakamten) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (w klasie II-III NYHA) kardiomiopatią przerostową zawężającą. Terapia mavakamtenu zgodnie z wnioskowanym wskazaniem będzie stanowiła terapię dodaną do obecnie stosowanego leczenia farmakologicznego  $\beta$ -blokerami oraz blokerami kanału wapniowego.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED], przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na obniżeniu ceny każdego zrefundowanego opakowania tego produktu leczniczego (mechanizm rabatowy). Z kolei bez RSS [REDACTED]. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Camzyos (MAW+SoC) wynosi kolejno [REDACTED] w wariancie podstawowym.

W przypadku przeprowadzonej analizy wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano [REDACTED]

<sup>2</sup> 190 380 zł

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali mavakamten w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania leku Camzyos odnaleziono na stronach: CADTH, G-BA, HAS, NICE, PBAC oraz SMC.

W przypadku dokumentu wydanego przez irlandzką agencję HTA, w wyniku szybkiego przeglądu (*rapid review*) zalecono przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej dla leku Camzyos we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM. Z kolei na portalu szkockiej agencji SMC zamieszczono informację o rozpoczęciu oceny leku Camzyos we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NYHA) oHCM.

Pozytywne rekomendacje zostały wydane przez niemiecką oraz francuską agencję HTA. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść płynącą ze stosowania mavakamtenu w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową (klasa II–III wg NY-HA) oHCM. Zalecenie oparto na wynikach badań klinicznych EXPLORER-HCM i VALOR-HCM, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii MAW oraz spodziewany wpływ leczenia na wydolność fizyczną i objawy u chorych, zmniejszenie konieczności przeprowadzania SRT oraz wpływ na jakość życia.

Dwie odnalezione rekomendacje, brytyjska i kanadyjska, wydały stanowisko pozytywne z ograniczeniami. W dokumencie NICE 2023 zaznaczono, że jest warunkiem, aby leczenie mavakamtenem stanowiło terapię dodaną (*add-on*) do SoC (BBs, CCBs lub dizopiramidu), oraz by leku był dostarczany na zasadach uzgodnionych w ramach *commercial arrangement*. Z kolei kanadyjska agencja HTA CADTH ogranicza rekomendację mavakamtenu do spełnienia kryteriów stanu zdrowia oraz stosowania poprzednich terapii jak w badaniach EXPLORER-HCM i VALOR-HCM.

Odnaleziono również jedną negatywną rekomendację, PBAC 2022. Zaznaczono w niej, iż długoterminowe korzyści kliniczne oraz bezpieczeństwo i wpływ na inne kliniczne punkty końcowe istotne dla pacjenta, takie jak hospitalizacja lub śmiertelność, są nieznane. Wskazano ponadto, że przedłożony do oceny model ekonomiczny oparty jest o bardzo optymistyczne i wysoce niepewne założenia dotyczące korzyści długoterminowych, a wartość ICER jest niedoszacowana.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Nie dostarczono analiz klinicznej oraz ekonomicznej w subpopulacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego produkty Camzyos będą mogły być stosowane u pacjentów z nietolerancją/przeciwwskazaniami do stosowania beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego. Wykorzystane dowody naukowe, a w szczególności badanie EXPLORER-HCM nie pozwalają wnioskować o skuteczności stosowania mawakamtenu inaczej niż w skojarzeniu z terapią standardową. W badaniu EXPLORER-HCM jedynie 3,3% pacjentów otrzymujących mawakamten otrzymywało go w monoterapii.</p>	NIE	Poruszono w rozdziałach 4.1. oraz 5.3. niniejszego raportu.
<p>Nie dostarczono dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. (§ 5, ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach wykorzystano nieopublikowane dane. Wskazano m.in. analizę Humedica EMR, wyniki z rejestru SHaRe (ang. Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) oraz dodatkowe dane z badania EXPLORER-HCM. Brak danych uniemożliwia przeprowadzenie rzetelnej weryfikacji.</p>	NIE	Poruszono w rozdziale 5.3. niniejszego raportu.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Olivotto 2020** Olivotto I et. al. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC 2020** Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., Evanovich, L. L., Hung, J., Joglar, J. A., Kantor, P., Kimmelstiel, C., Kittleson, M., Link, M. S., Maron, M. S., Martinez, M. W., Miyake, C. Y., Schaff, H. V., Semsarian, C., & Sorajja, P. (2020). 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 142(25), e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
- CADTH 2023** Mavacamten (Camzyos): CADTH Reimbursement Recommendation. (2023). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.(data dostępu 18.03.2024)
- ESC 2023** Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., Bezzina, C. R., Biagini, E., Blom, N. A., de Boer, R. A., De Winter, T., Elliott, P. M., Flather, M., Garcia-Pavia, P., Haugaa, K. H., Ingles, J., Jurcut, R. O., Klaassen, S., Limongelli, G., Loeys, B., ... ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European heart journal*, 44(37), 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
- G-BA 2024** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Mavacamten (symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (NYHA class II-III)) (data dostępu 18.03.2024)
- HAS 2023** CAMZYOS (mavacamten) - Obstructive hypertrophic cardiomyopathy, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3470375/en/camzyos-mavacamten-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470375/en/camzyos-mavacamten-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy) (data dostępu 18.03.2024)
- NICE 2023** Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913> (data dostępu 18.03.2024)
- PBAC 2022** Mavacamten: Capsule 2.5 mg, Capsule 5 mg, Capsule 10 mg, Capsule 15 mg; Camzyos®, Page last updated: 17 March 2023, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/mavacamten-Camzyos-PSD-November-2022> (data dostępu 18.03.2024)

### Pozostałe publikacje

- Kebed 2020** Kebed, K., Sun, D., Addetia, K. et al. Measurement errors in serial echocardiographic assessments of aortic valve stenosis severity. *Int J Cardiovasc Imaging* 36, 471–479 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01745-z>
- Bilińska 2022** Bilińska Z, Wodniecki J, Chojnowska SL, Włodarska EK. Kardiomiopatie. W: *Kardiologia. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Red: Szczeklik A, Tendera M. eMPendium 2022
- ChPL Camzyos** Charakterystyka Produktu Leczniczego Camzyos (ostatnia aktualizacja: 07.08.2023 r.)
- Gorol 2012** Gorol J., Tajstra M. Kardiomiopatia przerostowa - aktualny stan wiedzy. *Folia Cardiologica Excerpta* tom 7, nr 3, 152–158, 2012

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków, 2024
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA [REDACTED] Kraków 2024
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA [REDACTED] Kraków 2024
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED] Kraków 2024
- Załącznik 6. Analiza kliniczna dla leku Camzyos stosowanego w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, u dorosłych chorych w klasie II-III NYHA, [REDACTED], Kraków 2024
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Camzyos zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.3.2024.MPK.3.