



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 26/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Camzyos (mavacamtenum) w ramach
programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową
kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem dalszego obniżenia ceny leku oraz zapewnienia finansowania leczenia pacjentów włączonych do długoterminowego badania klinicznego.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 aktyny, troponiny I lub łańcucha lekkiego miozyny.

W przypadku rokowania, zależy ono od 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. Standardowe leczenie oHCM (SoC, ang. standard of care), obejmuje stosowanie leczenia nierozszerzającymi naczyni beta-blokerami (BBs - reprezentowane przez propranolol) i/lub blokerami kanału wapniowego (CCBs - reprezentowanymi przez diltiazem i werapamil).

Mawakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej. Mawakamten moduluje liczbę głów miozyny, które mogą wejść w stany pobudzenia, zmniejszając w ten sposób (lub normalizując w przypadku HCM) prawdopodobieństwo tworzenia się generujących napięcie skurczowych i resztkowych rozkurczowych mostków poprzecznych. Mawakamten zmienia również stan ogólnej populacji miozyny na bardzo zrelaksowany, oszczędzający energię, ale z możliwością rekrutacji. Nadmierne tworzenie mostków poprzecznych i rozregulowanie bardzo zrelaksowanego stanu miozyny to mechaniczne cechy HCM, które mogą powodować nadmierną kurczliwość, zaburzoną relaksację, nadmierne zużycie energii i obciążenie ściany mięśnia sercowego. U pacjentów z HCM hamowanie miozyny sercowej za pomocą mawakamtenu normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.

Mawakamten jest pierwszym zarejestrowanym lekiem działającym przyczynowo. Schemat leczenia oHCM uwzględniający mawakamten wymieniono w dwóch rekomendacjach towarzystw kardiologicznych: ACC (American College of Cardiology) 2020 oraz ESC (European Society of Cardiology) 2023. 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 (wysiętek 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.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, terapia mawakamtenem będzie udostępniana chorym w wieku 18 lat i powyżej z 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 $\geq 55\%$ oraz LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji.

Szacunkowa liczebność populacji wnioskowanej (pacjenci, dla których sprawozdano świadczenia z kodem głównym lub współwystępującym I42.1) to 1675 osób w roku 2021 i 1901 w roku 2022.

Produkt leczniczy mawakamten nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Dowody naukowe

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 wnioskodawca 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.

W najważniejszym z badań EXPLORER-HCM leczenie mawakaptenem dodanym do BBC i/lub CCBs okazało się istotnie skuteczniejsze, w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego:

- poprawa pVO₂ o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO₂ 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 pVO₂ o $\geq 1,5$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, różnica między grupami 19,3 pkt. % (95% CI: 9,0 do 29,6);

- poprawa pVO₂ 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 pVO₂ o $\geq 3,0$ ml/kg/min oraz poprawa o ≥ 1 klasę czynnościową NYHA, n (%), różnica między grupami 12,5 pkt. % (95% CI: 4,0 do 21,0);

i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych:

- zmiana powysiłkowego gradientu LVOT, średnia (SD) [mmHg];
- zmiana pVO₂, średnia (SD) [ml/kg/min];
- poprawa o ≥ 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);

Nie wystąpiły też istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa.

Problem ekonomiczny

Wyższa cena wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów.

Stosowanie mawakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z dużym prawdopodobieństwem przekracza próg ustawowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika o kilkanaście milionów w skali roku.

Główne argumenty decyzji

- Brak alternatywnego leczenia przyczynowego.
- Krótkoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnej we wskazaniach wnioskowanych w ramach programu lekowego potwierdzona w badaniach o dużej wiarygodności.
- Pozytywne rekomendacje wydane przez agencje HTC niemiecką i francuską oraz pozytywne z ograniczeniami wydane przez agencje HCT brytyjską i kanadyjską (terapia dodana do BBs i CCBs oraz warunki terapii podobne do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego).

– *Brak wyników badań długoterminowych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.3.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Camzyos (mavakamten) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)«”, data ukończenia: 20 marca 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.