

Liečivo mavakamten (Camzyos) na liečbu dospelých pacientov so symptomatickou obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34992, 34993, 34994, 34995; ATC skupina: C01EB24; ŠÚKL kód: 3992E, 3993E, 3994E, 3995E).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 28.12.2024*

Autori: Mgr. Henrieta Oravcová, PhD., Mgr. Nina Kráľovič, PhD., Ing. Kristína Kráľovičová, MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo mavakamten (Camzyos) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 20.08.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 21.08.2024), t.j. termín 28.12.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Camzyos aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Camzyos je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Camzyos zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 28.12.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Rozhodnutie bude zverejnené na: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34992.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Camzyos. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Hypertrofická kardiomyopatia (z angl. hypertrophic cardiomyopathy, HCM) je chronické ochorenie, ktoré je charakterizované hypertrofiou ľavej komory srdca (LK), ktorú nemožno vysvetliť iným systémovým, srdcovým alebo metabolickým ochorením. Etiológia ochorenia nie je celkom objasnená, významný predpoklad rozvoja HCM zohráva genetická príčina, pričom najčastejšie ide o mutácie v génoch pre proteíny srdcových sarkomér.

Pri HCM dochádza k poruche sarkomér a tým k nadmernému vzniku krížových mostíkov medzi aktínom a myozínom. Tieto zmeny vedú k hyperkontraktilite srdca a k jeho zhoršenej relaxácii, čím srdce neproduktívne spotrebúva viac energie. O obštrukčnej HCM hovoríme v prípade, keď dochádza k obštrukcii výtokového traktu ľavej komory (left ventricular outflow tract, LVOT). Obštrukcia LVOT je spôsobená najmä hypertrofiou medzikomorového septa.

Obštrukčná HCM zahŕňa širokú škálu príznakov od asymptomatického priebehu až po symptómy ako dýchavičnosť v pokoji alebo pri námahe, únava, synkopa, bolesť na hrudi a obmedzená tolerancia záťaže, ktoré sa v prípade absencie účinnej liečby časom zhoršujú. Pacienti majú vyššie riziko rozvoja srdcového zlyhania, symptómov systolickej dysfunkcie a atriálnej fibrilácie, čo zvyšuje riziko tromboembolickej mozgovej príhody. Okrem toho má približne 10 % – 20 % pacientov zvýšené riziko náhlejšej srdcovej smrti.

Držiteľ registrácie požiadal 20.08.2024 o úhradu lieku Camzyos (liečivo mavakamten) pre balenia Camzyos p.o. 2.5 mg (28 ks), Camzyos p.o. 5 mg (28 ks), Camzyos p.o. 10 mg (28 ks), Camzyos p.o. 15 mg (28 ks) na liečbu symptomatickej (trieda II – III podľa Newyorskej kardiologickej asociácie, NYHA) obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHCM) u dospelých pacientov s ďalšími podmienkami pozri Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Camzyos v predmetnej indikácii v 06/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva mavakamten (liek Camzyos) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo mavakamten (liek Camzyos) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva mavakamten (liek Camzyos)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

| | |
|---------------------------------------|--|
| Populácia (z angl. Population) | <p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia • MKCH-10²: I42.1 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s diagnózou symptomatickej (trieda II – III podľa Newyorskej kardiologickej asociácie, NYHA) obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHCM). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie, triedy NYHA II – III. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Bratislava, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Banská Bystrica, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Košice, Kardiocentrum Nitra, s.r.o., Kardiologické oddelenie Univerzitnej nemocnice Martin, Kardiocentrum Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Kardiocentrum Nemocnica AGEL Košice-Šaca, CINRE (Centrum intervenčnej neurorádiológie a endovaskulárnej liečby), Nemocnica Bory, Bratislava, Kardiocentrum TN, s.r.o. Fakultnej nemocnice Trenčín. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Preskripčné obmedzenie: Kardiológ <p>MeSH³: Cardiomyopathy, Hypertrophic Obstructive</p> |
| Intervencia (z angl. Intervention) | <p>Mavakamten (MAV) + betablokátor (BB) alebo blokátor kalciového kanála (CCB) – pokiaľ sú BB a CCB tolerované</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAV je selektívny alosterický inhibítor srdcového myozínu. MAV má modulovať počet myozínových hláv, ktoré môžu vstúpiť do stavov generujúcich energiu. Tým má znižovať pravdepodobnosť tvorby krížového mostíka medzi aktínom a myozínom. Nadmerná tvorba krížových mostíkov a dysregulácia super-relaxovaného stavu myozínu sú mechanické charakteristické znaky HCM, ktoré môžu viesť k hyperkontraktilite, zhoršenej relaxácii, nadmernej spotrebe energie a napätia steny myokardu. Stanovenie dennej dávky MAV je vysoko variabilné. Pacienti pred začatím liečby musia byť genotypizovaní na cytochróm P450 2C19 (CYP2C19), aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku mavakamtenu. Dostupné sú 4 sily (2,5mg; 5mg; 10mg a 15 mg). • BB a CCB sú popísané nižšie v časti komparátory. <p>MeSH: mavacamten, beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers</p> |

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia \(MKCH\) \(drg.sk\)](#)

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

| | |
|--|--|
| Komparátor (z angl. Control) | <p>Betablokátoary (BB) sú antagonisty beta-adrenergických receptorov. BB majú znižovať alebo rušiť agonistický účinok katecholamínov na srdce, čím majú znižovať srdcovú frekvenciu, systolický tlak, kontraktilitu srdca. Dávkovanie BB závisí od konkrétneho liečiva.</p> <p>Blokátory kalciových kanálov (CCB) majú inhibovať membránový influx iónov vápnika do buniek myokardu a buniek hladkého svalstva ciev, čím majú mať široké účinky na kardiovaskulárny systém. Dávkovanie CCB závisí od konkrétneho liečiva.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov obštrukčnej HCM na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresia a zlepšenie stavu pacienta merané pomocou kardiologickej škály NYHA • Zmiernenie obštrukcie LVOT (zníženie vrcholového gradientu LVOT) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie (KCCQ-CSS⁵, HCMSQ-SoB⁶) <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM |
| Bezpečnosť | RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie |
| Ekonomické hodnotenie | Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie |

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁵ [KCCQ-CSS](#) Kansasský dotazník pre kardiomyopatiu (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

⁶ [HCMSQ-SoB](#) Dotazník príznakov hypertrofickej kardiomyopatie zameraný na dušnosť (z angl. Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath)

| | |
|--|---|
| <p>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</p> | <p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁷</p> |
|--|---|

⁷ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESC (European Society of Cardiology) a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁸, SÚKL⁹).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁰, IQWiG¹¹, CADTH¹², HAS¹³, ZIN¹⁴).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁸ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁹ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹¹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹² [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹³ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁴ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.