

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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

34992, 34993, 34994, 34995

**ATC skupina:**

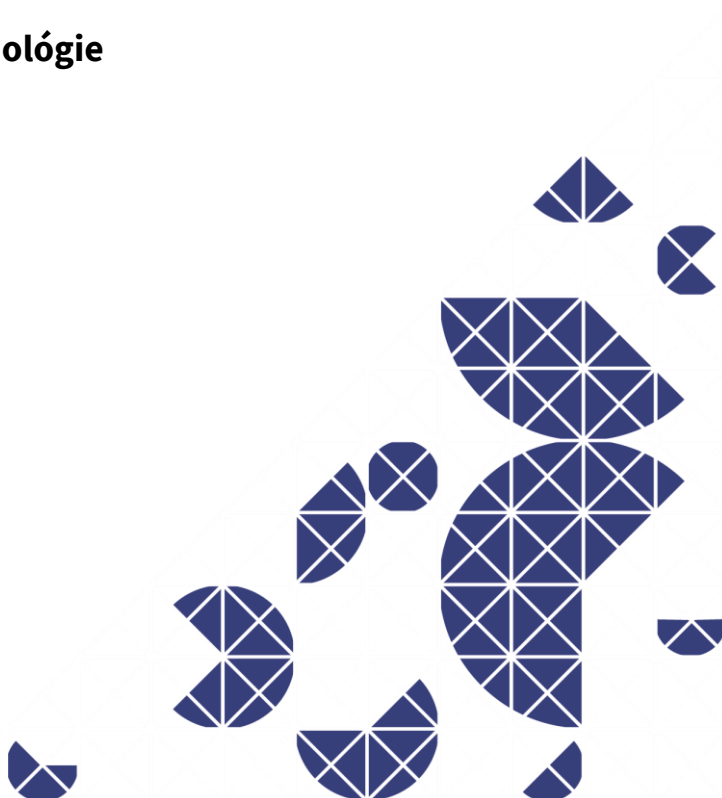
C01EB24

**ŠÚKL kód:**

3992E, 3993E, 3994E, 3995E

**Publikované dňa:**

20.12.2024

**Link:**<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie: L136

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	5
Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky .....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	16
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	18
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	19
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	21
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	22
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	26
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	26
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	26
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	26
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	28
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	29
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	30
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti .....	30
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	31
4.3. Výsledky účinnosti .....	39
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	43
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	43
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	45
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	49
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti .....	49
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	50
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	62
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	66
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	67
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet .....	67
6.2. Základný scenár predložený DR .....	67
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	69
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	74
7.1. Etická analýza .....	74
7.2. Organizačné aspekty .....	75
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	75
7.4. Právne aspekty .....	76
8. Zdroje .....	78
9. Apendix .....	80
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	80
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	80
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	82
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	82
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	83

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	12
Tabuľka 2: Prehľad klasifikácie podľa NYHA .....	20
Tabuľka 3: Ceny a požadované úhrady DR lieku Camzyos .....	27
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	31
Tabuľka 5: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií EXPLORER-HCM .....	34
Tabuľka 6: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií VALOR-HCM .....	35
Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdií EXPLORER-HCM .....	36
Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov v štúdií VALOR-HCM .....	37
Tabuľka 9: Základné charakteristiky pacientov v štúdií EXPLORER-LTE .....	38
Tabuľka 10: Prehľad hodnôt zníženia gradientu LVOT v jednotlivých ramenách v štúdií VALOR-HCM .....	41
Tabuľka 11: Výsledky v primárnych cieľových ukazovateľoch v štúdií EXPLORER-HCM .....	42
Tabuľka 12: Súhrn AE zo štúdie EXPLORER-HCM.....	43
Tabuľka 13: Dôvody ukončenia liečby a štúdie; EXPLORER-LTE.....	44
Tabuľka 14: Hodnoty HR pre modelovanie mortality podľa NYHA .....	55
Tabuľka 15: Hodnoty utilít použité v modeli .....	56
Tabuľka 16: Výskyt AE zahrnutých v modeli .....	57
Tabuľka 17: Náklady na MAV .....	58
Tabuľka 18: Náklady v ramene BB/CCB .....	59
Tabuľka 19: Náklady na AE zahrnuté v modeli .....	59
Tabuľka 20: Frekvencia výkonov/hospitalizácií zdravotnej starostlivosti a jednotkové náklady.....	61
Tabuľka 21: Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa NYHA.....	61
Tabuľka 22: Frekvencie hospitalizácií v ZS DR.....	62
Tabuľka 23: Frekvencie hospitalizácií upravené podľa NIHO .....	62
Tabuľka 24: Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa NYHA stavov upravené podľa NIHO.....	62
Tabuľka 25: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR .....	63
Tabuľka 26: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení – scenár 1 .....	64
Tabuľka 27: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení – scenár 2 .....	65
Tabuľka 28: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	66
Tabuľka 29: Výpočet veľkosti cieľovej populácie podľa DR.....	68
Tabuľka 30: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia .....	68
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, vstup do ZKL upravený na 04/202568	
Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, .....	69
Tabuľka 33: Výpočet veľkosti cieľovej populácie podľa NIHO.....	70
Tabuľka 34: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia .....	71
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 1), rozpočítané na kalendárne roky .....	72
Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 1), rozpočítané na obdobia .....	72
Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 2), rozpočítané na kalendárne roky .....	73
Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 2), rozpočítané na obdobia .....	73

## Obrázky

Obrázok 1: Znázornenie štruktúrálnych zmien pri oHCM .....	19
Obrázok 2: Odporúčania ESC na liečbu oHCM.....	22
Obrázok 3: Mechanizmus účinku MAV .....	23
Obrázok 4: Začatie liečby v prípade fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19 .....	24
Obrázok 5: Začatie liečby v prípade fenotypu stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19.....	24
Obrázok 6: Udržiavacia fáza .....	25
Obrázok 7: Prerušenie liečby pri ktorejkoľvek návšteve kliniky, ak je EFLK < 50 % .....	25
Obrázok 8: Dizajn štúdie EXPLORER-HCM .....	32
Obrázok 9: Dizajn štúdie VALOR-HCM.....	32

Obrázok 10: Dizajn klinickej štúdie EXPLORER-LTE.....	33
Obrázok 11: Štúdia EXPLORER-HCM; Podiel pacientov v jednotlivých triedach NYHA: baseline, týždeň 14 a týždeň 30 .....	39
Obrázok 12: Distribúcia pacientov vo funkčných triedach NYHA v štúdii EXPLORER-LTE .....	40
Obrázok 13: Znázornenie poklesu v gradiente LVOT po cvičení v štúdii EXPLORER-HCM po 30 týždňoch sledovania .....	40
Obrázok 14: Zníženie gradientu LVOT u pacientov liečených MAV v štúdii EXPLORER-LTE.....	41
Obrázok 15: Incidencia a prepočítaná incidencia TEAEs na patientoroky, štúdia EXPLORER-LTE.....	44
Obrázok 16: štruktúra farmako-ekonomického modelu (FEM) .....	50
Obrázok 17: Schematické znázornenie dát pre krátkodobé prechodové pravdepodobnosti v ramene MAV + BB/CCB .....	53
Obrázok 18: Zmeny v triedach NYHA medzi týždňom 0 až 46 .....	55

## Použitie skratky

BB	beta-blokátory
CCB	blokátory kalciových kanálov
CHMP	výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
DR	držiteľ registrácie
EKG	elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
ESC	Európska kardiologická spoločnosť (z angl. European Society of Cardiology)
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HCM	hypertrofická kardiomyopatia
HCMSQ-SoB	Dotazník kvality života pacientov s kardiomyopatiou zameraný na dušnosť (z angl. Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath subscore)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
IO	indikačné obmedzenie
KCCQ-CSS	Dotazník kvality života pacientov s kardiomyopatiou (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score)
ĽK	ľavá komora
LVEF	ejekčná frakcia ľavej komory
LVOT	výtokový trakt ľavej komory (z angl. left ventricular outflow tract)
MAV	mavacamten
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MET	metoprolol
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	magnetická rezonancia (z angl. magnetic resonance imaging)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NÚSCH	Národný ústav srdcových a cievnych chorôb
NYHA	z angl. New York Heart Association
oHCM	obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia
OS	celkové prežívanie (z angl. overall survival)

PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PLA	placebo
pVO2	Maximálna spotreba kyslíka (z angl. peak oxygen uptake)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCTs	Randomizované kontrolné štúdie (z angl. randomized controlled trials)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
SRT	septálna redukčná terapia
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SÚSCH	Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
VER	verapamil
VÚSCH	Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZS	základný scenár

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Camzyos (mavacamten) v indikácii liečba pacientov so symptomatickou obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, **pokiaľ**
  - **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za každé balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni. Maximálna úhrada vo verejnej lekárni je zároveň aj požadovanou úhradou DR,
  - a zároveň nedôjde k doplneniu IO (nad rámec NIHO navrhovaného IO pre zvýšenie jasnosti) o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **dôjde k zhoršeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke.

alebo

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za každé balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni,
- a zároveň nedôjde k doplneniu IO (nad rámec NIHO navrhovaného IO pre zvýšenie jasnosti) o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **nedôjde k zlepšeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených úhradách spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec NIHO požadovaných zliav), ktorá zníži túto neistotu.

**Odporúčame pre zvýšenie jasnosti zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na nasledovné znenie** (požadované doplnenie je vyznačené tučným písmom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať **ako pridaná terapia k liečbe beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov** u dospelých pacientov na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHKM) triedy NYHA II-III (podľa Newyorskej kardiologickej asociácie), **u ktorých predchádzajúca štandardná liečba nebola dostatočne účinná, alebo ako monoterapia u pacientov, u ktorých je liečba beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov netolerovaná alebo kontraindikovaná.**“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- 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. Obštrukčná HCM sa prejavuje širokou škálou príznakov – od asymptomatického priebehu až po dýchavičnosť v pokoji či pri námahe, únavou, synkopou, bolesťou na hrudi a obmedzenou toleranciou záťaže. Bez účinnej liečby sa tieto príznaky postupne zhoršujú. Pacienti majú zvýšené riziko rozvoja srdcového zlyhania a náhlejšej srdcovej smrti. Súčasná farmakologická liečba oHCM je symptomatická, pričom základom terapie sú beta-blokátory a blokátory kalciových kanálov. Po zlyhaní tejto liečby zostáva pre pacientov jedinou možnosťou chirurgický zákrok. Mavacamten predstavuje prvú kauzálnu farmakoterapiu, pričom podľa oslovenej odborníčky ide o prelomovú efektívnu liečbu pre pacientov s oHCM. Pacienti oceňujú najmä potenciál mavacamtenu zlepšiť príznaky bez nutnosti invazívnych zákrokov a potenciál dosiahnuť lepšiu kvalitu života v dlhodobom horizonte. Očakávajú tiež, že schválenie mavacamtenu prispeje k zvýšeniu povedomia o ochorení v odbornej verejnosti, čo povedie k presnejšej diagnostike namiesto jednoduchého liečenia príznakov bez zohľadnenia ich príčin.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **MAV + BB/CCB** = mavacamten + beta blokátory/blokátory kalciových kanálov
- Komparátormi sú režimy:
  - **Terapeutický mix BB/CCB** = beta blokátory/blokátory kalciových kanálov

### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie MAV k štandardnej terapii (BB/CCB) preukázalo na základe klinickej štúdie EXPLORER-HCM v hodnotenej populácii štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti PLA pridanému k štandardnej terapii.** Účinnosť MAV bola preukázaná aj u pacientov v horšom zdravotnom stave (NYHA III a IV), ktorí boli indikovaní na chirurgický zákrok prostredníctvom klinickej štúdie VALOR-HCM. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť MAV je sledovaná v prebiehajúcej jednoramennej klinickej štúdii EXPLORER-LTE.
- V štúdii EXPLORER-HCM **došlo ku zlepšeniu triedy NYHA aspoň o 1 stupeň po 30 týždňoch u 65 % pacientov užívajúcich MAV v porovnaní s 31 % pacientov v kontrolnom ramene** (rozdiel 33,8 percentuálneho bodu;  $p < 0,0001$ ; 95 % CI 22,2 až 45,4). V štúdii EXPLORER-LTE došlo ku 48. týždňu k zlepšeniu o aspoň 1 NYHA triedu oproti východiskovým hodnotám u 67,5 % pacientov ( $n = 139$ ). Zlepšenie v triedach NYHA bolo pozorované aj v rámci klinickej štúdie VALOR-HCM.
- U pacientov v klinickej štúdii EXPLORER-HCM **v ramene MAV sa pozoroval o 35,6 mmHg väčší pokles gradientu LVOT po cvičení v porovnaní s kontrolnou skupinou** ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI -43,2 až -28,1) po 30 týždňoch liečby. Podobné výsledky sa potvrdili aj v štúdii VALOR-HCM (o 37,3 mmHg väčší pokles po 16 týždňoch liečby). K zníženiu gradientu LVOT došlo aj v štúdii EXPLORER-LTE po 48 týždňoch liečby MAV pričom toto zníženie pretrvávalo aj v 84. týždni.
- **Primárny ukazovateľ v štúdii EXPLORER-HCM** – kombinované hodnotenie klinickej odpovede v 30. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, definované ako zvýšenie  $pVO_2$  o 1,5 ml/kg za minútu alebo viac a zlepšenie aspoň o jednu triedu NYHA alebo zlepšenie  $pVO_2$  o 3,0 ml/kg za minútu alebo viac a žiadne zhoršenie triedy NYHA **dosiahlo v ramene MAV 37 % pacientov a v ramene PLA 17 % pacientov** ( $p = 0,0005$ ; 95 % CI 8,7 – 30,1).
- **Pridanie MAV k BB/CCB pozitívne ovplyvňuje kvalitu života pacientov.** V štúdii EXPLORER-HCM boli pozorované po 30 týždňoch liečby štatisticky významné a klinicky relevantné rozdiely v kvalite života merané prostredníctvom dotazníka KCCQ-CSS a HCMSQ-SoB. V KCCQ-SoB bol rozdiel medzi ramenami 9,1 bodu v prospech MAV ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI 5,5 až 12,7). V HCMSQ-SoB dosiahol MAV skóre -1,8 bodu oproti BB/CCB (záporné skóre predstavuje lepšiu hodnotu) ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI -2,4 až -1,2). V EQ-5D dosiahol klinicky významné zlepšenie 69% pacientov užívajúcich MAV vs. 39,3% užívajúcich PLA.
- **Bezpečnostný profil v ramene MAV bol podobný s ramenom PLA** počas 30-týždňového sledovania v štúdii EXPLORER-HCM. V dlhodobej štúdii EXPLORER-LTE (medián 62,3 týždňa) sa u 87 % pacientov vyskytli nežiaduce udalosti, prevažne mierne až stredne závažné. Závažné nežiaduce udalosti sa objavili u 14,7 % pacientov, z čoho 2,2 % súviselo priamo s liečbou. Hodnotenie bezpečnosti je limitované vzhľadom na krátke sledovanie v štúdii EXPLORER-HCM a chýbajúcu kontrolnú skupinu v štúdii EXPLORER-LTE.
- Štúdie EXPLORER-HCM a VALOR-HCM považujeme za štúdie s vysokou kvalitou dôkazu a nízkym rizikom skreslenia. Dáta zo štúdie EXPLORER-LTE predstavujú vysoké riziko skreslenia, nakoľko ide o jednoramennú štúdiu.

### Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Mavacamten pri požadovanej výške úhrady 1 578 € za každé balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol MAV v kombinácii s BB/CCB voči BB/CCB ICUR vo výške 55,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 68,0-tisíc €/QALY. V predloženej



základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Navrhujeme dva scenáre nákladovej-efektívnosti v závislosti od znenia indikačného obmedzenia ohľadom pravidiel pre ukončenie liečby MAV:

#### NIHO scenár 1

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 99,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- **Aby bol liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za každé balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €. Požadovaná úhrada DR je zároveň aj maximálnou cenou vo verejnej lekárni.**
- Tento scenár je podmienený doplnením IO (nad rámec NIHO navrhovaného IO pre zvýšenie jasnosti) o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých dôjde k **zhoršeniu** triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke.

#### NIHO scenár 2

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 93,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- **Aby bol liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €.**
- Tento scenár je podmienený doplnením IO (nad rámec NIHO navrhovaného IO pre zvýšenie jasnosti) o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých nedôjde k **zlepšeniu** triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je v oboch uvedených scenároch spojený s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec NIHO požadovanej zľavy), ktorá zníži túto neistotu. Hlavnými zdrojmi neistoty sú: modelovanie kauzálneho vzťahu medzi NYHA stavmi a mortalitou, subjektívnosť NYHA tried, využívanie prechodových pravdepodobností z jednoramennej štúdie, nedostatočné údaje o dlhodobej progresii ochorenia a neistá frekvencia hospitalizácií.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Vykonané NIHO zmeny majú rôzny vplyv na výsledok v závislosti od zvoleného scenára. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.

#### NIHO scenár 1:

- Zmena nastavenia prechodových pravdepodobností ramena BB/CCB po týždeň 30 (-23,7-tisíc €/QALY)
- Zapracovanie vyprchania efektu MAV (-9,6-tisíc €/QALY)
- Ukončenie liečby v týždni 30 iba u pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu NYHA (-6,2-tisíc €/QALY)
- Zmena frekvencie hospitalizácií (-5,7-tisíc €/QALY)

#### NIHO scenár 2:

- Zmena nastavenia prechodových pravdepodobností ramena BB/CCB po týždeň 30 (-31,7-tisíc €/QALY)
- Zapracovanie vyprchania efektu MAV (-6,9-tisíc €/QALY)
- Zmena frekvencie hospitalizácií (-6,0-tisíc €/QALY)

### **Dopad na rozpočet**

- Pri použití nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 1 odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške [ ] €**, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške [ ] €**.
- V prípade použitia nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 2 odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške [ ] €**, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške [ ] €**.
- Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajoch a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie.

### **Doplnenie indikačného obmedzenia:**

- Odporúčame pre zvýšenie jasnosti zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku úhrady MAV **ako pridanej terapie k liečbe beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov u pacientov, u ktorých predchádzajúca štandardná liečba nebola dostatočne účinná, alebo ako monoterapie u pacientov, u ktorých je liečba beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov netolerovaná alebo kontraindikovaná**. Doplnenie uvedenej formulácie je v súlade s medzinárodnými postupmi pre manažment a liečbu oHCM a zodpovedá dizajnu štúdií, ktoré predstavujú dôkaz o účinnosti MAV. V rámci klinických štúdií bola účinnosť MAV hodnotená iba ako pridanej terapie k BB/CCB.
- **NIHO scenár 1** podmieňujeme navyše doplnením IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **dôjde k zhoršeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke. Uvedená formulácia je v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelovania v scenári 1. V tomto scenári je model nastavený tak, že pacienti, ktorým sa **zhorší zdravotný stav** podľa funkčnej triedy NYHA, ukončia liečbu MAV.
- **NIHO scenár 2** podmieňujeme navyše doplnením IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **nedôjde k zlepšeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke. Uvedená formulácia je v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelovania v scenári 2. V tomto scenári je model nastavený tak, že pacienti, ktorým sa **nezlepší zdravotný stav** podľa funkčnej triedy NYHA, ukončia liečbu MAV.
- Rozdiel medzi NIHO scenárom 1 a 2 spočíva v tom, že v scenári 1 pacienti, ktorým liečba MAV neovplyvnila stav (ani k lepšiemu, ani k horšiemu) na liečbe zostávajú, kdežto v scenári 2 im je MAV vysadený. V oboch scenároch sa počíta s tým, že v prípade zhoršenia stavu bude MAV vysadený a v prípade zlepšenia stavu bude MAV ponechaný.

### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	20.08.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	21.08.2024
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	20.09.2024
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	20.12.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	122 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva mavakamten v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so symptomatickou obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía mavakamten zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva mavakamten?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: I42.1</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s diagnózou symptomatickej (trieda II – III podľa Newyorskej kardiologickej asociácie, NYHA) obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHCM).</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie, triedy NYHA II – III.</li> <li>• 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.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Preskripčné obmedzenie: Kardiológ</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: Cardiomyopathy, Hypertrophic Obstructive</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Mavakamten (MAV) + betablokátor (BB) alebo blokátor kalciového kanála (CCB)</b> – pokiaľ sú BB a CCB tolerované</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MAV</b> 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</li> </ul>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia \(MKCH\) \(drg.sk\)](#)

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>môžu viesť k hyperkontraktilite, zhoršenej relaxácii, nadmernej spotrebe energie a napätiu steny myokardu.</p> <p>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 mavacamtenu. Dostupné sú 4 sily (2,5mg; 5mg; 10mg a 15 mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BB a CCB</b> sú popísané nižšie v časti komparátory.</li> </ul> <p>MeSH: mavacamten, beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>Betablokáto</b>ry (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><b>Blokátory kalciových kanálov (CCB)</b> 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>MeSH: beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresia a zlepšenie stavu pacienta merané pomocou kardiologickej škály NYHA</li> <li>• Zmiernenie obštrukcie LVOT (zníženie vrcholového gradientu LVOT)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>3</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie (KCCQ-CSS<sup>4</sup>, HCMSQ-SoB<sup>5</sup>)</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>

<sup>3</sup> [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.

<sup>4</sup> [KCCQ-CSS](#) Kansaský dotazník pre kardiomyopatiu (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

<sup>5</sup> [HCMSQ-SoB](#) Dotazník príznakov hypertrofickej kardiomyopatie zameraný na dušnosť (z angl. Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath)

	Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> 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.

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstup od klinického odborníka a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>7</sup>, SÚKL<sup>8</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup od klinického odborníka; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- Vstup od klinického odborníka; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od klinického odborníka; vstup od anglickej pacientskej organizácie Cardiomyopathy UK; výsledky hodnotenia; SPC a ďalšie zdroje.

<sup>7</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>8</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

## 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 19.9.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 19.9.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Boli nájdené tri relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autorom (HO) a kontrolované vedúcimi (NK,MP,KK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií bolo prebrané z hodnotenia NICE.

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 20.9.2024.

V rámci zapojenia odborníkov do hodnotenia bol oslovený zástupca Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS) a hlavný odborník pre kardiológiu. Na základe odporúčania zástupcu SKS sme oslovili odborníčku, ktorá sa venuje liečbe pacientov s predmetným ochorením. Oslovená odborníčka súhlasila so zapojením sa do hodnotenia a dňa 8.10. nám poskytla vstup.



## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1, 2]

Hypertrofická kardiomyopatia (z angl. hypertrophic cardiomyopathy, HCM) je chronické ochorenie, ktoré je charakterizované hypertrofiou ľavej komory (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 [3]. 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.

Ochorenie sa rozdeľuje na 2 podtypy:

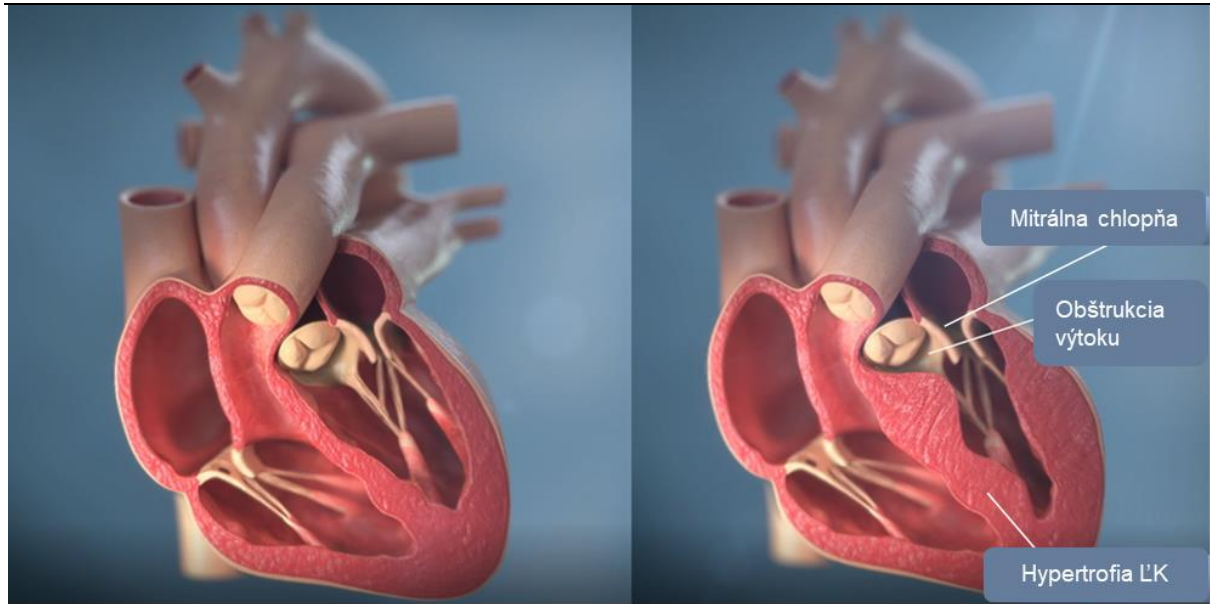
- Obštrukčná HCM (oHCM, Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. Revízia (MKCH-10) I42.1)
- HCM bez obštrukcie (MKCH-10 I42.2)

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. Znárodné štruktúrálne zmeny pri oHCM zobrazuje obrázok (Obrázok 1).

Oba typy HCM sú sprevádzané hyperkontraktilitou, hypertrofiou a zníženou poddajnosťou LK. Obštrukčná HCM je klinicky závažnejšia nakoľko pri nej dochádza k zníženému výtoku LK, ktorý je sprevádzaný zvýšeným systolickým tlakom v LK. Tieto zmeny so sebou prinášajú variabilnú škálu následných abnormalít ako je napríklad predĺženie relaxácie komôr, hypertrofia predsiení, fibrilácia predsiení a ischémia myokardu.

Približne 70 % pacientov s HCM má obštrukčnú formu ochorenia. Prevalencia symptomatickej oHCM je v dospeljej populácii približne 0,05 %.

Obrázok 1: Znáznornenie štrukturálnych zmien pri oHCM



[1]

### Rizikové faktory ochorenia

HCM postihuje rovnako mužov ako aj ženy. Ochorenie sa môže rozvinúť v akomkoľvek veku pričom najčastejšie dochádza k rozvoju ochorenia počas adolescencie a skorej dospelosti. Medzi významný rizikový faktor patrí genetická predispozícia – rodinná anamnéza HCM alebo iných kardiologických ochorení. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí napríklad obezita, dlhodobý zvýšený krvný tlak a prekonané infekcie srdca [4].

### Závažnosť a symptómy

HCM sa prejavuje širokou škálou príznakov. Časť pacientov má asymptomatický priebeh, často sú diagnostikovaní na základe skríningu alebo po identifikácii abnormálneho elektrokardiogramu (EKG). Pre ďalších pacientov však predstavuje ochorenie vysokú záťaž s výrazným vplyvom na každodenný život. Medzi najčastejšie symptómy patrí dýchavičnosť v pokoji alebo pri námahe, únava, synkopa, bolesť na hrudi a obmedzená tolerancia záťaže, ktoré sa v prípade absencie účinnej liečby časom zhoršujú [2].

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 náhlej srdcovej smrti. Najvyššie riziko náhlej srdcovej smrti majú pacienti s anamnézou resuscitovanej zástavy srdca alebo spontánnej trvalej komorovej tachykardie, pacienti s rodinnou anamnézou náhlej smrti u príbuzných mladších ako 50 rokov. Taktiež pacienti s malígnym genotypom alebo nevysvetliteľnou synkopou, pacienti s významnou hypertrofiou septa (> 30 mm), abnormálnou reakciou tlaku na záťaž alebo s neudržateľnou komorovou tachykardiou pri Holterovom monitorovaní [5, 6].

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Najaktuálnejšie medzinárodné postupy pre diagnostiku HCM sú postupy vydané Európskou kardiologickou spoločnosťou (z angl. European Society of Cardiology, ESC) z roku 2023 [7].

#### Diagnostické kritéria [7]

HCM je definovaná hrúbkou steny LK  $\geq 15$  mm v akomkoľvek segmente myokardu, pokiaľ nie je prítomný iný kardiálny alebo systémový dôvod hypertrofie, alebo hrúbkou steny 13 – 14 mm, pokiaľ sú prítomné ďalšie znaky

HCM ako pozitívna rodinná anamnéza, genetické nálezy a abnormality EKG. Obštrukčná HCM je definovaná vrcholovým gradientom LVOT  $\geq 30$  mmHg.

### Diagnostika [7]

Iničiálna fáza diagnostiky zahŕňa vyhodnotenie súčasných príznakov, osobnej a rodinnej anamnézy, celkovej kondície, vyhotovenie EKG. Taktiež sa odporúča laboratórne vyšetrenie na identifikovanie prípadných mimo kardiálnych príčin.

Na stanovenie hrúbky steny ĽK a obštrukcie LVOT sa najčastejšie používa echokardiografia prípadne menej často magnetická rezonancia (MRI, z angl. magnetic resonance imaging). U symptomatických pacientov s HCM a pokojovým gradientom LVOT  $< 50$  mmHg by sa mal vykonať echokardiogram s provokačnými manévrami, ako sú Valsalvov manéver, drep-stoj alebo stoj, ktoré slúžia na zistenie prítomnosti obštrukcie LVOT. U symptomatických pacientov s HCM, u ktorých sú neinvazívne zobrazovacie vyšetrenia nedostatočné na stanovenie obštrukcie LVOT sa má zvážiť katetrizácia srdca.

Na kategorizáciu jedinca podľa závažnosti symptómov sa v klinickej praxi používa klasifikácia New York Heart Association (NYHA). Pacienti sú zaradení do jednej zo štyroch tried podľa ich obmedzení vo fyzickej námahe. Riziká úmrtnosti zo všetkých príčin pri oHCM priamo korelujú s vyššími triedami NYHA [1]. Prehľad klasifikácie podľa NYHA zobrazuje tabuľka (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad klasifikácie podľa NYHA

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
bez obmedzenia fyzickej aktivity	mierne obmedzenie fyzickej aktivity	výrazné obmedzenie fyzickej aktivity	neschopnosť vykonávať akúkoľvek fyzickú aktivitu bez nepríjemných pocitov
-	bez príznakov v pokoji	bez príznakov v pokoji	príznaky srdcového zlyhania v pokoji alebo pri minimálnej aktivite
bežná fyzická aktivita nespôsobuje únavu, búšenie srdca, dušnosť	bežná fyzická aktivita spôsobuje únavu, búšenie srdca, dušnosť	ľahká bežná fyzická aktivita spôsobuje nadmernú únavu, búšenie srdca, dušnosť	akákoľvek fyzická aktivita zvyšuje nepohodlie

[1]

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku sa k problematike HCM uskutočnilo 12.6.2024 zasadnutie expertov z oblasti kardiológie. Zastúpených bolo 10 odborníkov z troch ústavov: Národný ústav srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH) Bratislava, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH) Banská Bystrica a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (VÚSCH) Košice. Výstup z tohto stretnutia nám predložil DR prostredníctvom neverejnej zóny kategorizačného portálu [8].

Čo sa týka diagnostiky oHCM v klinickej praxi na Slovensku z tohto stretnutia vyplynulo nasledovné [1, 8]:

- Pre správnu diagnostiku by mali byť pacienti s podozrením na oHCM odoslaní do kardiocentier na príslušné diagnostické vyšetrenia.
- Diagnostické metódy ako EKG a echokardiografia sú na Slovensku široko dostupné, MRI je dostupná iba v troch centrách.
- Provokačné manévry (Valsalvov manéver) sa vykonávajú skôr intuitívne a nie sú štandardne zaužívané. Je potrebné zlepšiť adhérenciu kardiológov k medzinárodným štandardom.
- Jednoznačná potreba zlepšiť vzdelávanie kardiológov v oblasti HCM s cieľom umožniť zvýšenie miery diagnostiky.
- Pracovná skupina Slovenskej kardiologickej spoločnosti plánuje vytvoriť klinický register pacientov s HCM, ktorý zlepší včasnú detekciu a optimalizáciu starostlivosti o osoby s HCM.
- Pracovná skupina Slovenskej kardiologickej spoločnosti plánuje zriadiť kardiomyopatické centrá s cieľom uľahčiť spoluprácu a výmenu informácií.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

#### 3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Najaktuálnejšie medzinárodné postupy pre manažment a liečbu oHCM sú postupy vydané ESC z roku 2023 [7]. Súčasné odporúčané farmakologické možnosti liečby sú symptomatické, s výnimkou hodnoteného liečiva mavakamten (MAV). Vzhľadom na absenciu randomizovaných štúdií sa symptomatická farmakologická liečba poskytuje na empirickom základe.

#### Všeobecné opatrenia

Pacienti s oHCM by sa mali vyhýbať dehydratácii a nadmernej konzumácii alkoholu. V prípade obezity a nadváhy by mali byť pacienti povzbudzovaní k zníženiu váhy. Vazodilatanciá ako nitráty a inhibítory fosfodiesterázy typu 5 môžu zhoršovať príznaky obštrukcie, preto ak je to možné, je potrebné sa im vyhnúť. Novovzniknutá alebo nedostatočne kontrolovaná fibrilácia predsieni môže zhoršovať symptómy spôsobené obštrukciou LVOT, preto by mala byť rýchlo manažovaná obnovením sínusového rytmu alebo kontrolou komorovej frekvencie.

#### Farmakologická liečba (symptomatickí pacienti s oHCM)

- Ako prvá línia liečby oHCM sú odporúčané betablokátory (BB) titrované na maximálnu tolerovanú dávku.
- Verapamil a diltiazem – blokátory kalciových kanálov (CCB) sú odporúčané u pacientov, ktorí netolerujú BB alebo sú im BB kontraindikované.
- U pacientov, u ktorých nedošlo k dostatočnej odpovedi na BB (prípadne CCB) je možné pridať dizopyramid titrovaný na maximálnu tolerovanú dávku.
- Na zlepšenie symptómov by sa malo zvážiť prídanie MAV (titrovaného na maximálnu tolerovanú dávku s echokardiografickým monitorovaním ejekčnej frakcie ľavej komory) k liečbe BB (prípadne CCB).
- Ako monoterapia by mal byť MAV zvážený u symptomatických pacientov, ktorí netolerujú alebo sú kontraindikovaní na liečbu BB a CCB.
- Dizopyramid môže byť zvážený ako monoterapia u pacientov, ktorí netolerujú alebo sú kontraindikovaní na liečbu BB a CCB.
- BB alebo verapamil môžu byť zvážené v špecifických prípadoch na liečbu asymptomatických pacientov s cieľom zníženia tlaku ĽK.
- BB (orálne alebo i.v.) spolu s vazokonstriktormi by mali byť zvážené u pacientov so závažnou provokovanou obštrukciou LVOT so symptómami hypotenzie a akútnym pľúcnym edémom, ktorí nereagujú na podávanie tekutín.
- Opatrné používanie nízkych dávok diuretík sa môže zvážiť pri potrebe zmierniť námahovú dušnosť.

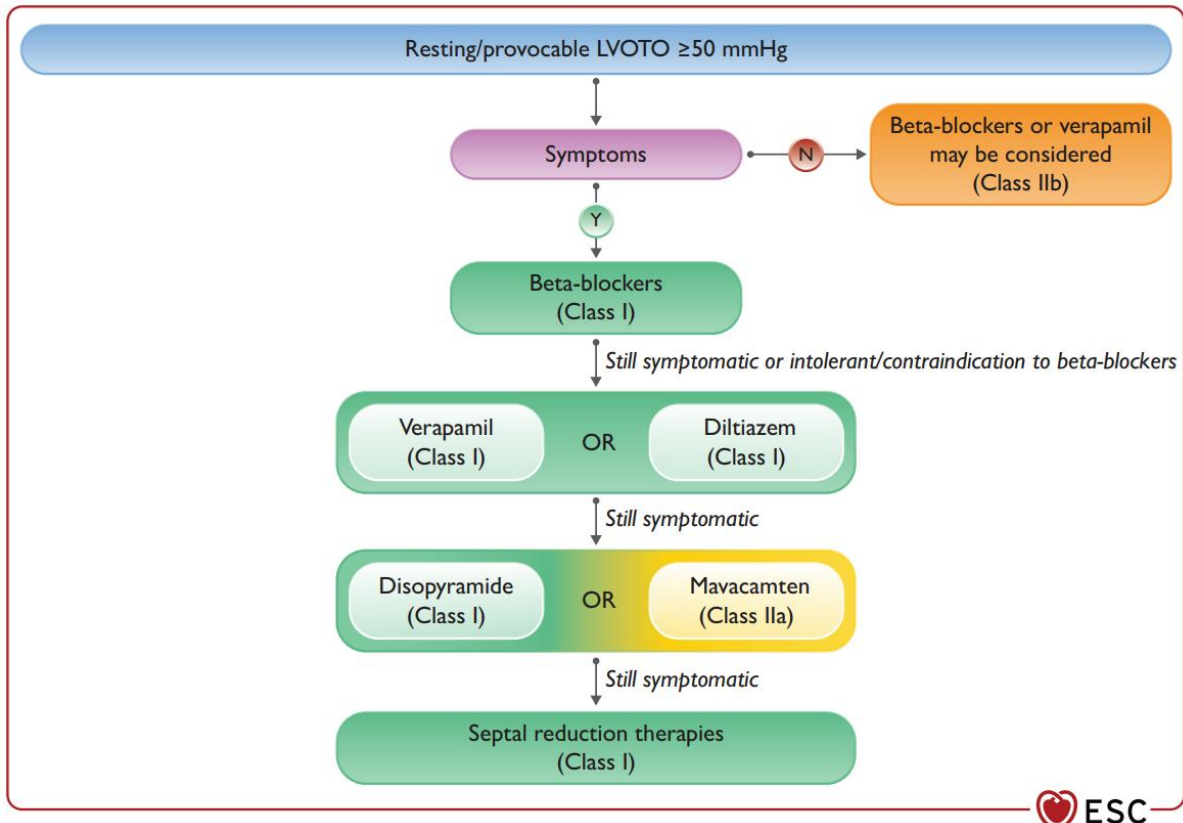
#### Invazívne možnosti liečby oHCM

Medzi invazívne možnosti liečby pacientov s oHCM patria operatívne výkony, pri ktorých dôjde k redukcii septa a tým k zmierneniu obštrukcie. Tieto výkony sú označované ako septálna redukčná terapia (SRT) a patria medzi ne septálna myektómia a alkoholová septálna ablácia.

SRT sa môže zvážiť u pacientov s tlakovým gradientom LVOT  $\geq 50$  mmHg, závažnými symptómami (NYHA III a IV), a/alebo s nevysvetliteľnou synkopou. SRT je možné zvážiť aj u pacientov s miernejšími príznakmi v triede NYHA II pokiaľ majú závažné abnormality kardiovaskulárneho systému a je u nich preukázateľne nízke riziko komplikácií súvisiacich so SRT.

Grafické znázornenie odporúčaní ESC na liečbu oHCM zobrazuje obrázok (Obrázok 2).

Obrázok 2: Odporúčania ESC na liečbu oHCM



[7]

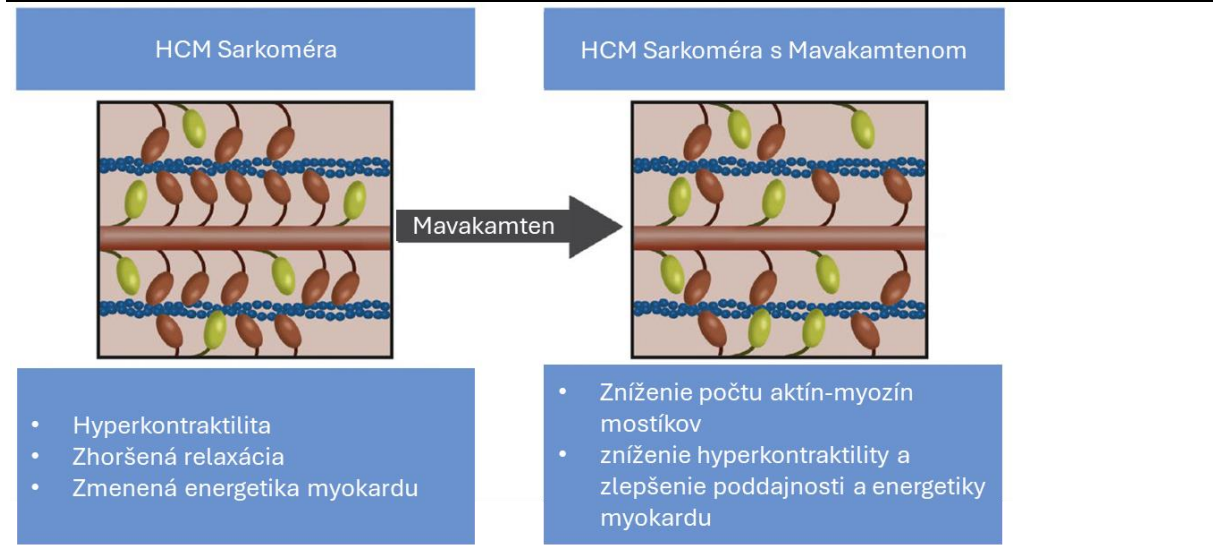
### 3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa vyjadrenia odborníčky sa na Slovensku riadia odporúčaniami ESC z roku 2023. Medikamentózna liečba oHCM zahŕňa na Slovensku monoterapiu betablokátormi a nondihydropyridínovými blokátormi kalciových kanálov, prípadne ich kombináciu. Z invazívnych postupov sa používa alkoholová septálna ablácia a myektómia pričom odborníčka uvádza, že nie všetci pacienti sú vhodní adepti na uvedenú liečbu, ktorá je navyše zaťažená vyšším výskytom komplikácií. Táto liečba sa používa iba v indikovaných prípadoch u pacientov, ktorí sú symptomatickí napriek medikamentóznej liečbe a spĺňajú kritériá.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

**Mavacamten (MAV)** je selektívny alosterický inhibítor srdcového myozínu. MAV moduluje počet myozínových hláv, ktoré môžu vstúpiť do stavov generujúcich energiu. Tým znižuje (alebo pri HCM normalizuje) 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 napätiu steny myokardu. Inhibícia srdcového myozínu mavakamentom má normalizovať kontraktilitu, znižovať dynamickú obštrukciu LVOT a zlepšovať tlak pri plnení srdca u pacientov s HCM [9]. Mechanizmus účinku MAV zobrazuje obrázok (Obrázok 3).

Obrázok 3: Mechanizmus účinku MAV



[1]

### Dávkovanie a spôsob podávania MAV [9 prevzaté z 1]

Liečba je iniciovaná kardiológom.

Pred začatím liečby sa má ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) pacienta vyšetriť echokardiograficky. Ak je LVEF < 55 %, liečba sa nesmie začať. Pred začatím liečby musia mať ženy vo fertilnom veku negatívny tehotenský test.

Pacienti musia byť genotypizovaní na cytochróm P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19), aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku MAV. Pacienti s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 môžu mať zvýšenú expozíciu MAV (až 3-násobne), čo môže v porovnaní s normálnymi metabolizátormi viesť k zvýšenému riziku systolickej dysfunkcie. Ak sa liečba začne ešte pred stanovením fenotypu CYP2C19, pacienti musia dodržiavať pokyny na dávkovanie pre pomalých metabolizátorov, kým sa nestanoví fenotyp CYP2C19.

Rozsah dávky je 2,5 mg až 15 mg (buď 2,5 mg, 5 mg, 10 mg alebo 15 mg).

#### Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19

- odporúčaná začiatková dávka je 2,5 mg 1-krát denne, perorálne
- maximálna dávka je 5 mg 1-krát denne
- u pacienta je potrebné vyhodnotiť skorú klinickú odpoveď pomocou gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri 4 a 8 týždňov po začatí liečby (
- Obrázok 4).

#### Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19

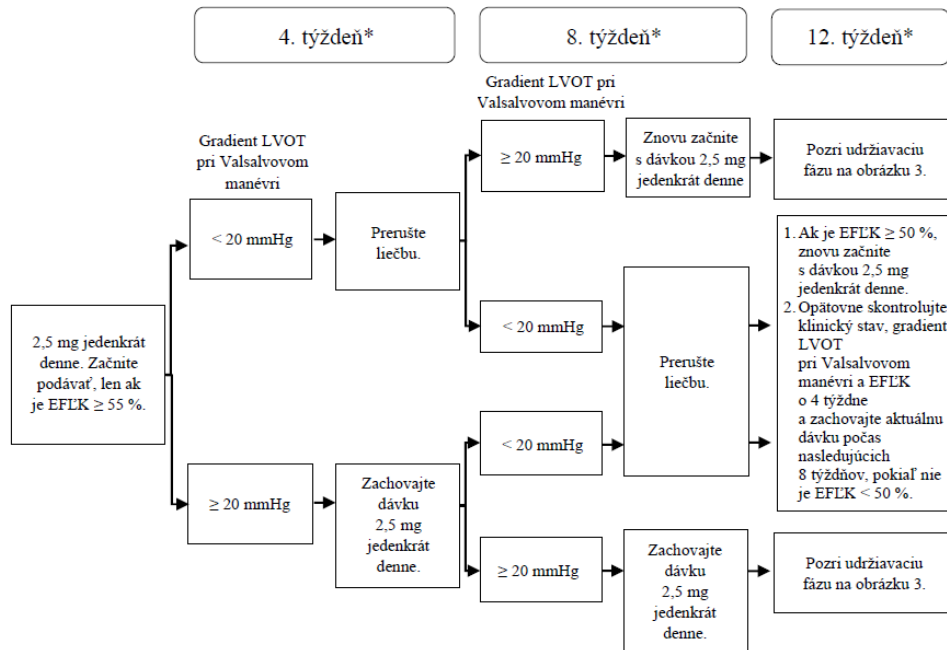
- odporúčaná začiatková dávka je 5 mg 1-krát denne, perorálne
- maximálna dávka je 15 mg 1-krát denne
- u pacienta je potrebné vyhodnotiť skorú klinickú odpoveď pomocou gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri 4 a 8 týždňov po začatí liečby (Obrázok 5).

Po dosiahnutí individuálnej udržiavacej dávky sa majú pacienti vyšetriť každých 12 týždňov (Obrázok 6).

Ak je pri ktorejkoľvek kontrole LVEF pacienta < 50 %, liečba sa má prerušiť na 4 týždne a až do návratu LVEF na hodnotu  $\geq$  50 % (Obrázok 7).

U pacientov, ktorí nevykazovali žiadnu odpoveď (napr. žiadne zlepšenie symptómov, kvality života, záťažovej kapacity, gradientu LVOT) po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke, treba zvážiť ukončenie liečby.

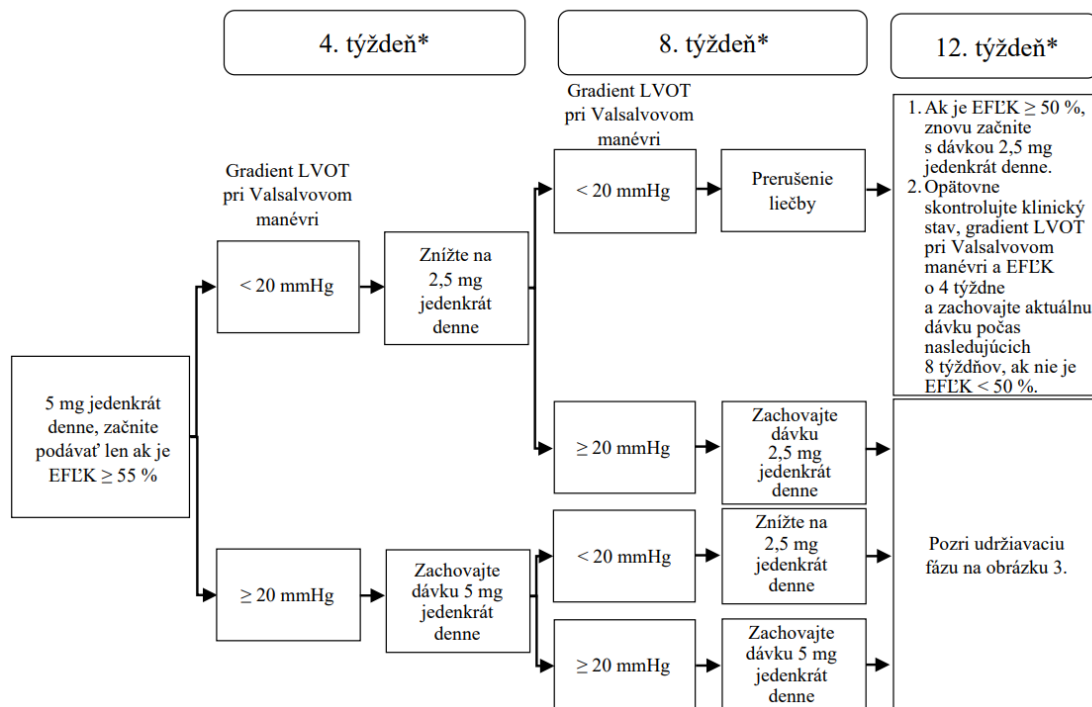
Obrázok 4: Začatie liečby v prípade fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19



\* Prerušte liečbu, ak je EFLK  $< 50\%$  pri ktorejkoľvek klinickej návšteve. Znovu začnite s liečbou po 4 týždňoch, ak je EFLK  $\geq 50\%$  (pozri obrázok 4).  
EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

[9]

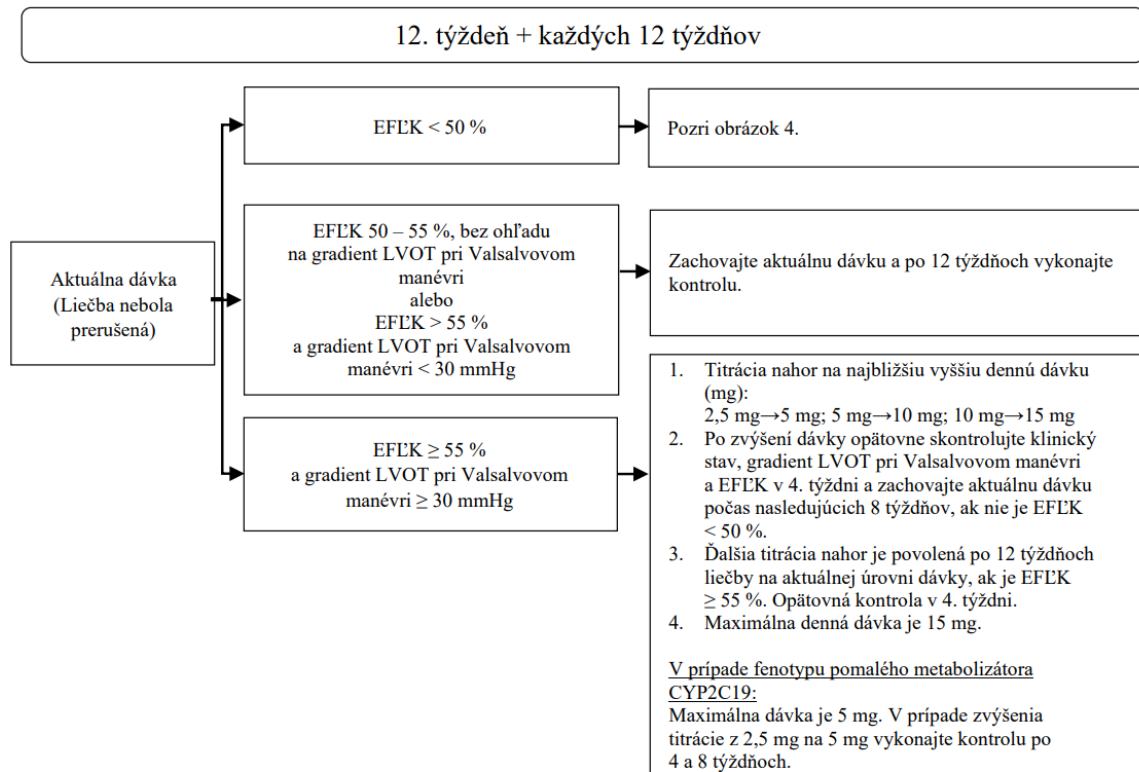
Obrázok 5: Začatie liečby v prípade fenotypu stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19



[9]



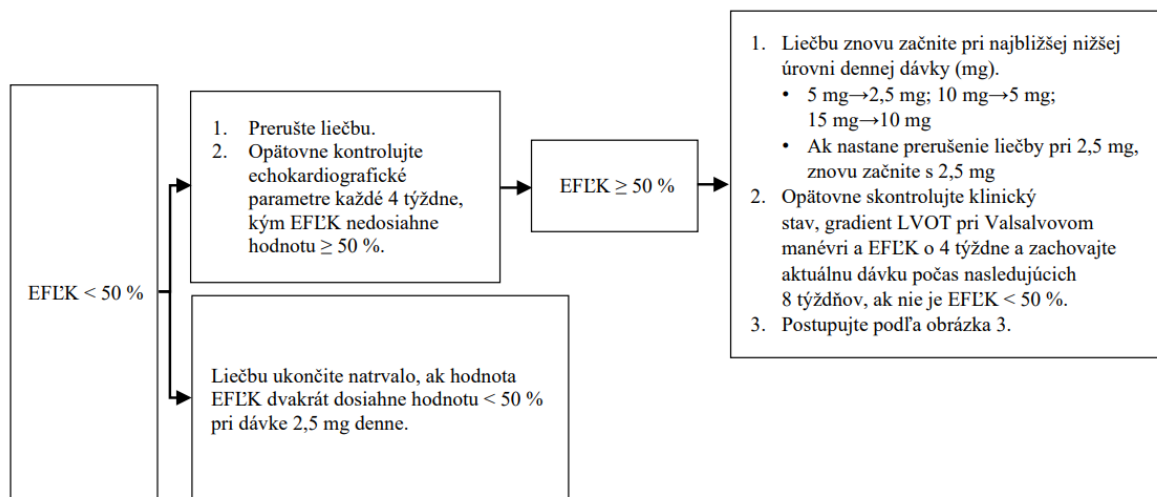
Obrázok 6: Udržiavacia fáza



EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

[9]

Obrázok 7: Prerušenie liečby pri ktorejkoľvek návšteve kliniky, ak je EFLK < 50 %



EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

[9]

Odporúčania ESC popisujú, že z dôvodu nedostatku dlhodobého sledovania sa pracovná skupina nedohodla na odporúčaní používať MAV ako liečbu prvej voľby, ale dôkazy považovali za dostatočne spoľahlivé na podporu odporúčania nasadiť MAV ku BB alebo CCB, pokiaľ je medikamentózna liečba BB, CCB a/alebo dizopyramidom nedostatočne účinná. Podľa súčasných odporúčaní sa MAV nemá užívať s dizopyramidom ale môže sa užívať súbežne s BB alebo CCB. V monoterapii sa odporúča iba v prípade, že sú u pacienta BB a CCB kontraindikované

alebo netolerované [7]. **Na základe uvedeného považujeme za intervenciu MAV v kombinácii s BB alebo CCB pokiaľ sú BB/CCB tolerované.** Mechanizmus účinku BB a CCB je popísaný nižšie v časti 3.9.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Camzyos je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so symptomatickou (trieda NYHA II a III) oHCM. Použitie lieku Camzyos v uvedenej indikácii odporučil v 04/2023 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use). Camzyos bol registrovaný na európskej úrovni v 06/2023 [10].

Camzyos nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP) [10].

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku nie je liek Camzyos kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal.

### 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

#### Anglicko [11]

Anglický NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence) vydal v 09/2023 pozitívne odporúčanie na hradenie lieku Camzyos (mavakamten) na liečbu symptomatickej oHCM (NYHA trieda II a III) u dospelých pacientov. Liečba má byť hradená ako doplnok k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňa BB, CCB alebo dizopyramid (pokiaľ nie je štandardná liečba kontraindikovaná) a ak DR poskytne liek v rámci dodatočnej zľavy.

Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia je širšia oproti Anglicku, nakoľko neobsahuje podmienku úhrady MAV v kombinácii so štandardnou liečbou.

#### Česko [12]

Štátny ústav pre kontrolu liečiv (SÚKL) vydal 06.09.2024 rozhodnutie na hradenie lieku Camzyos (mavakamten) s indikačným obmedzením v nasledujúcom znení:

“MAV je hradený ako prídavná terapia k štandardnej liečbe BB alebo CCB v liečbe symptomatickej oHCM (NYHA trieda II-III) u dospelých pacientov, u ktorých predchádzajúca štandardná liečba nebola dostatočne účinná, alebo ako monoterapia u pacientov, u ktorých liečba BB alebo CCB nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.

U pacientov, u ktorých sa po 4-6 mesiacoch užívania maximálnej tolerovanej dávky neprejaví žiadna odpoveď (napr. žiadne zlepšenie symptómov, kvality života, telesnej výkonnosti, gradientu v LVOT), je potrebné zvážiť ukončenie liečby.”

Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je širšia ako v ČR, pretože neobsahuje podmienku úhrady MAV v kombinácii s BB alebo CCB, ani požiadavku na zváženie ukončenia liečby pri nedostatočnej odpovedi.

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Maximálna cena vo verejnej lekární je na základe úradne určenej ceny pre MAV 1 578,44 €. DR žiada o plnú úhradu zdravotnej poisťovne a navrhuje úhradu v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekární (bez dodatočnej zľavy). Camzyos je dostupný v sile 2,5 mg; 5mg; 10mg alebo 15 mg vo forme tvrdých kapsúl o veľkosti 28 dávok lieku v jednom balení. DR uvádza, že úhrada za jednotlivé balenia bola stanovená tak, aby denné náklady na pacienta boli rovnaké bez ohľadu na veľkosť dávky.

Prehľad požadovaných úhrad za jednotlivé balenia lieku Camzyos zobrazuje tabuľka (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Ceny a požadované úhrady DR lieku Camzyos

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	Max. cena vo verejnej lekárni	Navrhovaná ÚZP	ÚZP/DDD
3990E	CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly	cps dur 28x2,5 mg (blis. PVC/PC TFE/Al)	1 578,44 €	1 578,44 €	56,373 €
3992E	CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly	cps dur 28x5 mg (blis. PVC/PC TFE/Al)	1 578,44 €	1 578,44 €	56,373 €
3994E	CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly	cps dur 28x10 mg (blis. PVC/PC TFE/Al)	1 578,44 €	1 578,44 €	56,373 €
3996E	CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly	cps dur 28x15 mg (blis. PVC/PC TFE/Al)	1 578,44 €	1 578,44 €	56,373 €

ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne; DDD – denná definovaná dávka

[1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHKM), triedy NYHA II-III (podľa Newyorskej kardiologickej asociácie).

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

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

**Indikačné obmedzenie navrhované NIHO:**

Navrhujeme zmeniť znenie indikačného obmedzenia nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať **ako prídavná terapia k štandardnej liečbe beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov** u dospelých pacientov na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHKM), triedy NYHA II-III (podľa Newyorskej kardiologickej asociácie), **u ktorých predchádzajúca štandardná liečba nebola dostatočne účinná, alebo ako monoterapia u pacientov, u ktorých liečba beta-blokátormi alebo blokátormi kalciových kanálov nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.**

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

**Odôvodnenie:** Uvedenú zmenu IO odporúčame vzhľadom na to, že nami navrhované znenie je v súlade s medzinárodnými postupmi pre manažment a liečbu oHCM. V rámci klinických štúdií bola účinnosť MAV hodnotená výlučne ako prídavná terapia k BB/CCB.

V prípade použitia nastavení FEM podľa NIHO scenára 1 (bližšie špecifikovaného v časti 5.2.7) požadujeme navyše doplnenie IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **dôjde k zhoršeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke.

Uvedená formulácia je v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelovania v scenári 1.

V prípade použitia nastavení FEM podľa **NIHO scenára 2** (bližšie špecifikovaného v časti 5.2.7) požadujeme navyše **doplnenie IO o nasledovné**: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých **nedôjde k zlepšeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch** pri maximálnej tolerovanej dávke.

Uvedená formulácia je v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelovania v scenári 2.

Podmienku doplnenia IO v nastavení FEM podľa NIHO scenárov podrobne diskutujeme v časti 5.2.7.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

**V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor terapeutický mix BB a CCB**, čo je v súlade s predpokladom DR.

**Betablokátor (BB)** patria medzi sympatolytiká, pričom pôsobia antagonisticky na beta-adrenergne receptory. Pôsobením BB sa znižuje alebo ruší agonistický účinok katecholamínov na srdce. Kardiovaskulárne účinky BB: znižujú srdcovú frekvenciu, kontraktilitu srdca a systolický tlak. Majú tiež antiarytmické účinky, tým že spomaľujú vedenie a zvyšujú refraktérnu periódu atrioventrikulárneho uzla [13]. BB nie sú primárne indikované na HCM, používajú sa na kontrolu symptómov, ktoré sú dôsledkom patofyziológie HCM.

Dávkovanie závisí od konkrétneho liečiva z danej terapeutickej skupiny. Podľa dát NCZI z roku 2022 sa na Slovensku na liečbu oHCM najčastejšie používa metoprolol (MET). Odporúčané dávkovanie MET je 25 – 200 mg 1-krát denne v závislosti od závažnosti ochorenia a celkového stavu pacienta [14]. DR predpokladá dávkovanie MET 200 mg 1-krát denne [1].

**Blokátory kalciových kanálov (CCB)** inhibujú membránový influx iónov vápnika do buniek myokardu a buniek hladkého svalstva ciev. Znižujú spotrebu myokardiálneho kyslíka priamo zásahom do metabolických procesov myokardiálnych buniek vyžadujúcich energiu a nepriamo znížením afterloadu. Kardiovaskulárne účinky CCB: zvyšujú prietok krvi v myokarde, znižujú odpor periférnych ciev bez reflektorického zvýšenia srdcovej frekvencie, majú antiarytmické účinky obnovením sínusového rytmu [15]. CCB podobne ako BB nie sú primárne indikované na HCM, používajú sa na kontrolu symptómov, ktoré sú dôsledkom patofyziológie HCM. Dávkovanie závisí od konkrétneho liečiva z danej terapeutickej skupiny. Podľa dát NCZI z roku 2022 sa na Slovensku na liečbu oHCM zo skupiny CCB najčastejšie používa verapamil (VER) [15]. Dávkovanie VER je individuálne v závislosti od závažnosti ochorenia a celkového stavu pacienta. Podľa SPC mnohoročné klinické skúsenosti preukázali, že priemerná denná dávka pre všetky indikácie je 240 až 360 mg. Pri dlhodobej liečbe nemá denná dávka prekročiť 480 mg, prechodné zvýšenie tejto dávky je možné. Dĺžka užívania VER nie je ohraničená. Po dlhodobom používaní sa VER nesmie prestať užívať náhle [15]. DR predpokladá užívanie VER 240 mg 1x denne.

#### Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S komparátormi BB a CCB navrhnutými DR súhlasíme. Diskusiu k výberu komparátorov uvádzame v bodoch nižšie:

- Liečba BB a CCB je súčasným medzinárodným štandardom farmakologickej liečby v hodnotenej indikácii.
- Dizopyramid, ktorý taktiež patrí medzi štandardnú liečbu nie je na Slovensku dostupný.
- DR predpokladá zastúpenie BB v pomere 81,8 % a zastúpenie CCB v pomere 18,2 % pričom vychádza z dát klinickej štúdie EXPLORER-HCM, ktorá predstavuje priame porovnanie MAV s BB/CCB.
- V reálnej klinickej praxi je možné predpokladať rozdielne zastúpenie BB/CCB alebo ich kombinovanú liečbu. Kombinácia BB a CCB nie je medzinárodným štandardom. DR však vo FER uvádza, že na základe analýzy MUDr. Dankovej [16], ktorá retrospektívne skúmala 213 pacientov s HCM hospitalizovaných na NÚSCH, boli v liečbe HCM najčastejšie používanou skupinou BB (63,8 %) a kombinácia BB/CCB (31,5 %). BB a CCB majú obdobnú nízku úhradu, nepredpokladáme, že by malo konkrétne zastúpenie liečiv vplyv na výsledky hodnotenia.
- Výber komparátora je rovnaký ako v hodnoteniach NICE a SÚKL.

### **3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

Za relevantné komparátory nepovažujeme dizopyramid, alkoholovú septálnu abláciu a septálnu myektómiu, čo je v súlade s DR. Stotožňujeme sa s argumentmi DR, ktoré podrobne popisuje vo farmako-ekonomickom rozbere (FER).

Dizopyramid nie je na Slovensku kategorizovaný a ani registrovaný a neidentifikovali sme jeho zastúpenie v klinickej praxi. Alkoholová septálna ablácia a septálna myektómia sú chirurgické zákroky, ktorých zastúpenie v klinickej praxi neprekračuje 10 %.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

**Pridanie MAV k štandardnej terapii (BB/CCB) preukázalo na základe klinickej štúdie EXPLORER-HCM v hodnotenej populácii štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti PLA pridanému k štandardnej terapii. Účinnosť MAV bola preukázaná aj u pacientov v horšom zdravotnom stave (NYHA III a IV), ktorí boli indikovaní na SRT prostredníctvom klinickej štúdie VALOR-HCM. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť MAV u skupiny pacientov, ktorí sú predmetom tohto hodnotenia je sledovaná v prebiehajúcej jednoramennej klinickej štúdii EXPLORER-LTE.**

V štúdii EXPLORER-HCM došlo u 65 % pacientov užívajúcich MAV po 30 týždňoch k aspoň jednému zlepšeniu triedy NYHA v porovnaní s 31 % pacientov v kontrolnom ramene (rozdiel 33,8 %;  $p < 0,0001$ ; 95 % CI 22,2 až 45,4). V štúdii EXPLORER-LTE došlo ku 48. týždňu k zlepšeniu o aspoň 1 NYHA triedu oproti východiskovým hodnotám u 67,5 % pacientov ( $n = 139$ ), pričom k zlepšeniu o práve 1 NYHA triedu došlo u 60,2 % pacientov a k zlepšeniu o 2 NYHA triedy došlo u 7,3 % pacientov. Zlepšenie v triedach NYHA bolo pozorované aj v rámci klinickej štúdie VALOR-HCM.

U pacientov v klinickej štúdii EXPLORER-HCM v ramene MAV po 30 týždňoch liečby došlo k o 35,6 mmHg väčšiemu poklesu v gradiente LVOT po cvičení oproti kontrolnému ramenu ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI -43,2 až -28,1). K zníženiu gradientu LVOT po 48 týždňoch liečby MAV došlo aj v štúdii EXPLORER-LTE pričom toto zníženie pretrvávalo do 84. týždňa. Zníženie LVOT sa tiež potvrdilo v klinickej štúdii VALOR-HCM – po 16 týždňoch liečby v skupine MAV došlo o 37,3 mmHg väčšiemu poklesu v gradiente LVOT po cvičení oproti kontrolnému ramenu (CI -48,9 až -29,2).

Primárny cieľový ukazovateľ v štúdii EXPLORER-HCM – kombinované hodnotenie klinickej odpovede v 30. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, definované ako zvýšenie  $pVO_2$  o 1,5 ml/kg za minútu alebo viac a zlepšenie aspoň o jednu triedu NYHA alebo zlepšenie  $pVO_2$  o 3,0 ml/kg za minútu alebo viac a žiadne zhoršenie triedy NYHA spĺňalo v ramene MAV 37 % pacientov a v ramene PLA 17 % pacientov ( $p = 0,0005$ ; 95 % CI 8,7 – 30,1). Celkovo u pacientov v ramene MAV po 30 týždňoch liečby došlo v priemere o 1,4 mmHg nárastu  $pVO_2$  oproti kontrolnému ramenu ( $p = 0,0006$ ; 95 % CI 0,6 – 2,1).

**V štúdii EXPLORER-HCM boli pozorované po 30 týždňoch liečby štatisticky významné a klinicky relevantné rozdiely v kvalite života** merané prostredníctvom dotazníka KCCQ-CSS a HCMSQ-SoB. V dotazníku KCCQ-SoB predstavoval klinicky relevantný rozdiel medzi ramenami 9,1 bodu v prospech ramena MAV ( $p < 0,0001$ ; 95 %

CI 5,5 až 12,7). Podobné rozdiely v kvalite života meranej dotazníkom KCCQ-CSS boli pozorované v klinickej štúdii VALOR-HCM po 16. týždňoch liečby. V prípade dotazníka HCMSQ-SoB zozbieraného v štúdii EXPLORER-HCM po 30 týždňoch liečby predstavoval klinicky relevantný rozdiel medzi ramenami **1,8 bodu v prospech MAV** ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI -2,4 až -1,2). V prípade dotazníka EQ-5D bolo zaznamenané o 0,073 bodu vyššie skóre v ramene MAV ( $p = 0,002$ ; 95 % CI 0,027 až 0,118) pričom proporcia pacientov, ktorí dosiahli v dotazníku EQ-5D klinicky relevantné zmeny bola signifikantne vyššia u pacientov v ramene MAV oproti ramenu PLA (MAV 69 % pacientov; PLA 39,3 %).

**Výsledky komparatívnej bezpečnosti na základe klinickej štúdie EXPLORER-HCM preukázali po 30 týždňoch užívania MAV bezpečnosť podobnú s ramenom PLA.** Dlhodobé nekomparatívne výsledky bezpečnosti získané z prebiehajúcej štúdie EXPLORER-LTE pri mediáne sledovania pacientov 62,3 týždňov preukázali výskyt AE u 87 % pacientov, pričom väčšinou išlo o mierne a stredne závažné AE. Závažné AE predstavovali 14,7 % pričom v 2,2 % boli označené ako súvisiace s liečbou. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov v štúdii EXPLORER-HCM a chýbajúce porovnanie v štúdii EXPLORER-LTE je hodnotenie bezpečnosti obmedzené.

**Štúdie EXPLORER-HCM a VALOR-HCM považujeme za štúdie s vysokou kvalitou dôkazu a nízkym rizikom skreslenia. Dáta zo štúdie EXPLORER-LTE predstavujú vysoké riziko skreslenia, nakoľko ide o jednoramennú štúdiu.**

Medzi najväčšie zdroje neistoty, čo sa týka prenositeľnosti výsledkov zo štúdie EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE patrí vysoká adherencia a zotrvanie pacientov na liečbe v štúdii, ktorá nie je reálna v klinickej praxi na Slovensku a tiež nezaradenie pacientov užívajúcich kombináciu BB a CCB do štúdie, čo je očakávané ako terapeutická možnosť na Slovensku. Štúdia VALOR-HCM zahŕňala iba pacientov s oHCM indikovaných na SRT, väčšinu v NYHA triedach III a IV (v triede NYHA II iba 7 %), čo neodráža požadované IO, do hodnotenia bola zahrnutá ako doplnkový zdroj dát účinnosti u pacientov v horšom zdravotnom stave.

## 4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré splňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s oHCM, u ktorých bol podávaný MAV. Identifikovali sme len štúdie, u ktorých sa MAV podával ako prídavná liečba k štandardnej terapii (BB/CCB) a placebo (PLA) k štandardnej terapii (BB/CCB). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám aspoň čiastočne zodpovedali 3 štúdie. Prehľad štúdií zobrazuje tabuľka (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03470545	EXPLORER-HCM	MAV (k BB/CCB)	PLA (k BB/CCB)	123 : 128	ukončená
NCT04349072	VALOR-HCM	MAV (k BB/CCB)	PLA (k BB/CCB)	56 : 56	ukončená
NCT03723655	MAVA-LTE kohorta EXPLORER-HCM	MAV (k BB/CCB)	-	231	prebieha

MAV – mavakamten; PLA – placebo; BB - betablokátor, CCB – blokátor kalciového kanála

Zdroj: [17,18,19]

### 4.2.1 Základná charakteristika štúdií

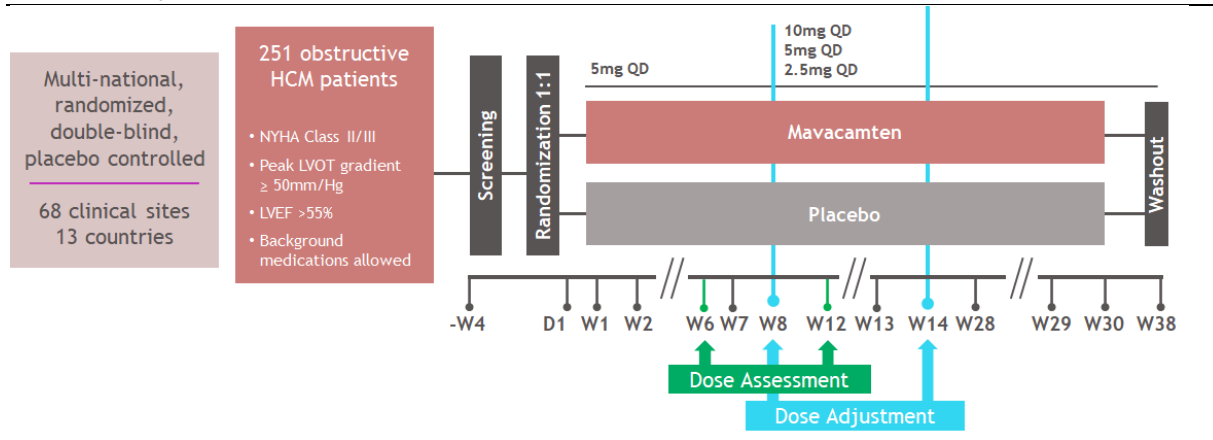
#### Štúdia EXPLORER-HCM [17]

Štúdia EXPLORER-HCM bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3. Do štúdie bolo zaradených 251 pacientov s oHCM. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na perorálne podávanie MAV alebo PLA počas 30 týždňov. Pacienti mohli pokračovať v liečbe BB alebo CCB ak bolo dávkovanie stabilné počas  $\geq 2$  týždňov pred skrútingom a neočakávali sa žiadne zmeny v dávkovaní.

Počiatočná dávka MAV bola 5 mg a úpravy dávky bolo možné vykonať v 8. a 14. týždni. Jednotlivé podávané dávky 2,5; 5; 10 alebo 15 mg boli titrované tak, aby sa dosiahlo cieľové zníženie gradientu LVOT menej ako 30 mmHg a aby

sa plazmatická koncentrácia MAV pohybovala medzi 350 ng/ml a 700 ng/ml. Na dočasné prerušenie liečby skúšaným liekom sa použili vopred špecifikované kritériá, ako napríklad pokles LVEF < 50 % [1, 17]. Dizajn štúdie EXPLORER-HCM zobrazuje obrázok (Obrázok 8).

Obrázok 8: Dizajn štúdie EXPLORER-HCM



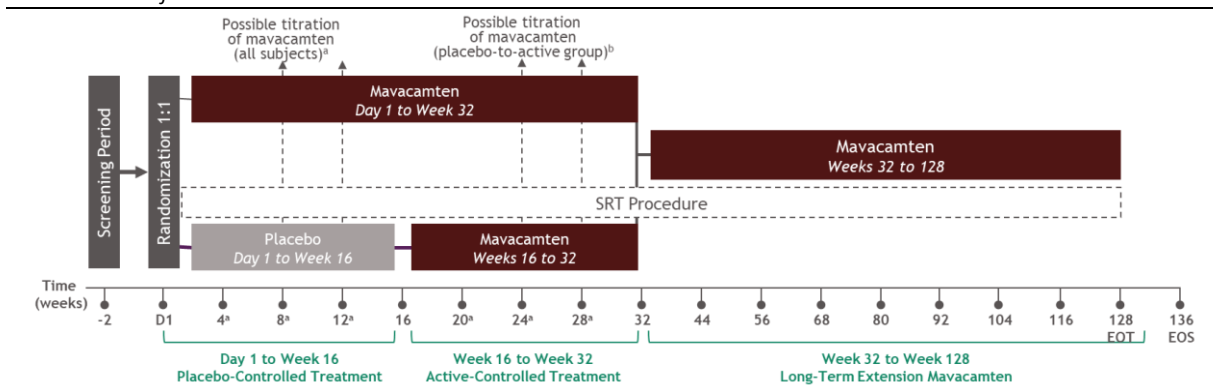
[20] prevzaté z [1]

### Štúdia VALOR-HCM [18]

VALOR-HCM bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3 u pacientov so symptomatickou oHCM, ktorým bolo odporúčané podstúpiť SRT, spĺňali kritériá a boli ochotní SRT podstúpiť. Štúdia VALOR-HCM zahŕňala 112 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na liečbu MAV alebo PLA. Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu odporúčanej SRT (myektómia alebo alkoholová ablácia) a funkčnej triedy NYHA. Pacienti boli zaradení do štúdie ešte pred tým ako SRT podstúpili. Primárny cieľový ukazovateľ štúdie VALOR-HCM bol zložený z počtu pacientov, ktorí sa rozhodnú podstúpiť SRT pred alebo v 16. týždni, a z počtu pacientov, ktorí zostávajú indikovaní na SRT (gradient LVOT  $\geq$  50 mmHg a trieda NYHA III-IV alebo trieda II so synkopou) v 16. týždni v skupine liečenej MAV v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Pacienti užívali raz denne MAV v dávke 5 mg alebo PLA počas 16 týždňov. Po 16. týždni boli pacienti pôvodne randomizovaní na PLA prevedení na MAV v dávke 5 mg denne, zatiaľ čo pacienti pôvodne randomizovaní na MAV pokračovali v rovnakej dávke, ktorú dostávali v 16. týždni. Dizajn štúdie VALOR-HCM zobrazuje obrázok (Obrázok 9).

Obrázok 9: Dizajn štúdie VALOR-HCM



[21] prevzaté z [1]

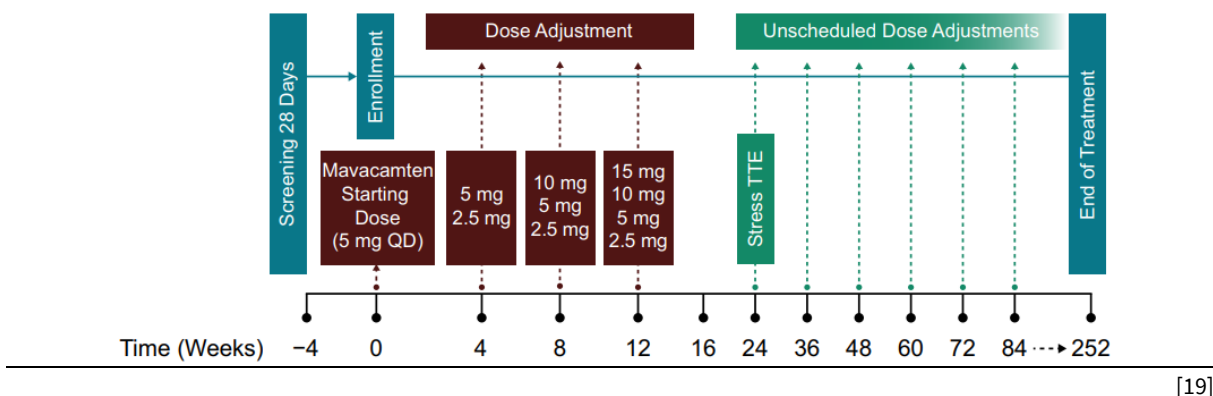
### Štúdia MAVA-LTE (kohorta EXPLORER-LTE) [19]

Štúdia MAVA-LTE je prebiehajúca, dlhodobá (5 rokov), jednoramenná, multicentrická, predĺžená štúdia, ktorej cieľom je posúdiť dlhodobú bezpečnosť a účinnosť MAV u pacientov s HCM, ktorí boli predtým zaradení do štúdií EXPLORER-HCM alebo MAVERICK-HCM (fáza II, pacienti s neobštrukčnou HCM). Skupina pacientov s oHCM, ktorí



vstúpili do štúdie MAVA-LTE po dokončení štúdie EXPLORER-HCM, sa označuje ako "EXPLORER-LTE" [1]. Do štúdie bolo zaradených 231 pacientov (z 244, ktorí ukončili štúdiu EXPLORER-HCM). Všetci pacienti (bez ohľadu na to, či boli v štúdiu EXPLORER-HCM v ramene MAV alebo PLA začali liečbu MAV v dávke 5 mg raz denne. Titrácia dávky sa uskutočnila v 4., 8. a 12. týždni na základe echokardiografických meraní LVOT gradientu po Valsalvovom manévri a hodnoty LVEF, pričom dávka mohla byť navýšená až na 15 mg. Pacienti, ktorí mali LVEF < 50 % museli dočasne prerušiť liečbu. Dizajn klinickej štúdie EXPLORER-LTE zobrazuje obrázok (Obrázok 10).

Obrázok 10: Dizajn klinickej štúdie EXPLORER-LTE



[19]

## 4.2.2 Hodnotené ukazovatele

### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

### Morbidita [17,18,19]

**Zmena triedy NYHA.** NYHA je kardiologická škála, ktorá sa v klinickej praxi používa na kategorizáciu pacienta podľa závažnosti symptómov. Klasifikácia podľa NYHA je bližšie opísaná v časti 3.3.1. V zahrnutých klinických štúdiách sa hodnotilo, či u pacientov došlo k zlepšeniu zdravotného stavu meraného pomocou kardiologickej škály NYHA oproti východiskovým hodnotám.

**Zníženie vrcholového gradientu LVOT,** priamo súvisí so zmiernením obštrukcie LVOT. Obštrukcia LVOT je definovaná ako dosiahnutie vrcholového gradientu nad 30 mmHg, pričom nad 50 mmHg je obštrukcia považovaná za závažnú. V reportovaných klinických štúdiách bolo hodnotené zníženie vrcholového gradientu LVOT po liečbe v porovnaní s východiskovými hodnotami. V štúdiu EXPLORER-HCM sa hodnotila zmena vrcholového gradientu LVOT po cvičení, po 30 týždňoch liečby. V štúdiu VALOR-HCM sa hodnotila zmena vrcholového gradientu LVOT po 16 a po 32 týždňoch liečby. Gradient LVOT bol hodnotený v pokoji, po Valsavovom manévri a po cvičení. V štúdiu VALOR-HCM sa hodnotila zmena vrcholového gradientu LVOT v pokoji a po Valsavovom manévri po 48 týždňoch liečby.

**Maximálna spotreba kyslíka** (z angl. peak oxygen uptake,  $pVO_2$ ) je parameter, ktorý slúži na posúdenie funkčnej kapacity a prognózy pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. V štúdiu EXPLORER-HCM bolo posudzované zvýšenie  $pVO_2$  po 30 týždňoch liečby od východiskovej hodnoty. Primárny ukazovateľ v štúdiu EXPLORER-HCM predstavoval kombinované hodnotenie klinickej odpovede definované ako zvýšenie  $pVO_2$  o 1,5 ml/kg za minútu pokiaľ došlo súčasne k zlepšeniu o 1 triedu NYHA alebo o 3,0 ml/kg za minútu pokiaľ nedošlo k žiadnemu zhoršeniu triedy NYHA. Ako **zložený ukazovateľ 1** bolo považované zvýšenie  $pVO_2$  o 1,5 ml/kg za minútu pokiaľ došlo súčasne k zlepšeniu o 1 triedu NYHA a ako **zložený ukazovateľ 2** zvýšenie  $pVO_2$  o 3,0 ml/kg za minútu pokiaľ nedošlo k žiadnemu zhoršeniu triedy NYHA.

Sekundárne cieľové ukazovatele v štúdiu EXPLORER-HCM zahŕňali hodnotenie zmeny v pVO<sub>2</sub> od východiskovej hodnoty do 30. týždňa.

V štúdiu VALOR-HCM a EXPLORER-LTE sa maximálna spotreba kyslíka nehodnotila.

## Kvalita života

**KCCQ-CSS** (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score) je 23-položkový dotazník špecifický pre dané ochorenie, ktorý kvantifikuje: symptómy, fyzické funkcie, sociálne funkcie a kvalitu života. Rozsah bodov vo výsledku je od 0 do 100 bodov, pričom vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav t.j. menej symptómov a lepšiu funkciu a/alebo kvalitu života [1].

**HCMSQ-SoB** (z angl. Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath subscore) je dotazník HCM pre dušnosť. HCMSQ-SoB zahŕňa štyri otázky zamerané na dušnosť. Skóre sa pohybuje od 0 do 18 pričom nižšie skóre znamená menšiu mieru dušnosti [1].

**EQ-5D-5L** (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Dotazník EQ-5D-5L bol za účelom farmakoekonomického modelovania sledovaný v rôznych časových bodoch počas štúdie EXPLORER-HCM.

## 4.2.3 Populácia

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie EXPLORER-HCM boli zaradení dospelí pacienti so symptomatickou (NYHA II a III) oHCM. Pacienti mohli naďalej užívať BB alebo CCB v monoterapii. Užívanie dizopyramidu a kombinácie BB/CCB bolo kritériom pre nezaradenie pacientov do štúdie. Pacienti museli mať hodnotu LVOT  $\geq 50$  mmHg a hodnotu LVEF  $\geq 55$  %. Kľúčové kritériá pre zaradenie a nezaradenie pacientov do štúdie EXPLORER-HCM uvádza tabuľka (Tabuľka 5).

Zaradovacím kritériom do štúdie VALOR-HCM bola symptomatická oHCM primárne triedy NYHA III a IV. Pacienti v štúdiu VALOR-HCM museli vykazovať závažné príznaky aj napriek maximálne tolerovanej medikamentóznej liečbe a museli byť odoslaní na SRT, ktoré museli aj aktívne zvažovať. Pacienti však nemohli vstúpiť do štúdie po tom čo im už bolo SRT vykonané. Pacienti sa mohli rozhodnúť kedykoľvek počas štúdie podstúpiť SRT a tým štúdiu ukončiť. Maximálna medikamentózna liečba mohla zahŕňať liečbu dizopyramidom a kombináciou BB/CCB. Pacienti museli mať hodnotu LVOT  $\geq 50$  mmHg a hodnotu LVEF  $\geq 60$  %. Kľúčové kritériá pre zaradenie a nezaradenie pacientov do štúdie VALOR-HCM uvádza tabuľka (Tabuľka 8).

Do štúdie EXPLORER-LTE pokračovali pacienti zo štúdie EXPLORER-HCM. Inklúzne a exklúzne kritériá pre týchto pacientov zobrazuje tabuľka (Tabuľka 5). Kľúčové inklúzne kritériá pre vstup do štúdie EXPLORER-LTE zahŕňali ukončený 38. týždeň v štúdiu EXPLORER-HCM, pokojovú LVEF  $\geq 50$  % a vylúčenie tehotenstva alebo laktácie.

Tabuľka 5: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdiu EXPLORER-HCM

Kľúčové zaradovacie kritériá	Kľúčové vylučovacie kritériá:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vek <math>\geq 18</math> rokov, telesná hmotnosť <math>&gt; 45</math> kg</li> <li>Primerané akustické okná umožňujúce presné transtorakálne echokardiografické vyšetrenie</li> <li>Diagnostikovaná oHCM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Známe ochorenie z infiltrácie alebo z akumulácie spôsobujúce hypertrofiu srdca, ktorá napodobňuje oHCM</li> <li>Synkopa alebo pretrvávajúca komorová tachyarytmia pri cvičení počas 6 mesiacov pred skríningom</li> <li>Resuscitovaná náhla zástava srdca alebo príslušná implantácia ICD pre život ohrozujúcu komorovú arytmiu</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVOT <math>\geq 50</math> mmHg v 1 z 3 meraní LVOT (t. j. v pokoji, po Valsalvovom manévri alebo po cvičení)</li> <li>• Gradient LVOT pri Valsalvovom manévri <math>\geq 30</math> mmHg</li> <li>• LVEF <math>\geq 55</math> %</li> <li>• Trieda NYHA II-III</li> <li>• Zdokumentovaná saturácia kyslíkom v pokoji <math>\geq 90</math> %</li> <li>• Ženy nesmú byť tehotné ani dojčiacie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroxyzmálna alebo intermitentná AF prítomná pri skríningu</li> <li>• Perzistentná alebo permanentná AF, ktorá nebola na antikoagulačnej liečbe <math>\geq 4</math> týždne pred skríningom a/alebo nebola primerane kontrolovaná v priebehu 6 mesiacov pred skríningom</li> <li>• Liečba (v priebehu 14 dní pred skríningom) alebo plánovaná liečba dizopyramidom, ranolazinom alebo kombináciou BB a CCB; predchádzajúca liečba kardiotoxickými látkami</li> <li>• Úspešne liečená invazívna SRT v priebehu 6 mesiacov pred skríningom alebo plánovaná SRT počas štúdie</li> <li>• Implantácia ICD v priebehu 2 mesiacov pred skríningom alebo plánovaná implantácia ICD počas štúdie</li> </ul>
---	--

*oHCM – obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia, LVOT – výtokový trakt ľavej komory, NYHA – Newyorská kardiologická asociácia, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory, AF – atriálna fibrilácia, ICD – cardioverter-defibrilátor, BB – betablokátor, CCB – blokátor kalciových kanálov, SRT – septálna redukčná terapia*

[22] prevzaté z [1]

Tabuľka 6: Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá v štúdií VALOR-HCM

Kľúčové zaradovacie kritériá	Kľúčové vylučovacie kritériá:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vek <math>\geq 18</math> rokov</li> <li>• Zdokumentovaná oHCM s maximálnou hrúbkou steny septa <math>\geq 15</math> mm alebo <math>\geq 13</math> mm s rodinnou anamnézou HCM (stanovená základným echo vyšetrením)</li> <li>• Závažné príznaky napriek maximálne tolerovanej medikamentóznej liečbe</li> <li>• Funkčná trieda NYHA III/IV alebo trieda II so synkopou pri námahe alebo takmer synkopou</li> <li>• Maximálna medikamentózna liečba HCM môže zahŕňať dizopyramid a/alebo kombináciu BB a CCB</li> <li>• Dynamický gradient LVOT v pokoji alebo pri provokácii (Valsalvov manéver alebo cvičenie) <math>\geq 50</math> mmHg</li> <li>• Zdokumentovaná LVEF <math>\geq 60</math> %</li> <li>• Pacient musel byť v priebehu posledných 12 mesiacov odoslaný na SRT a aktívne zvažovať naplánovanie zákroku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perzistujúca alebo trvalá fibrilácia predsiení a účastníci, ktorí neužívajú antikoagulanciu <math>\geq 4</math> týždne pred skríningom a/alebo nemajú adekvátnu kontrolu rýchlosti <math>\leq 6</math> mesiacov pred skríningom</li> <li>• Predchádzajúca liečba invazívnou redukciou septa (chirurgická myektómia alebo perkutánna ASA)</li> <li>• U jedincov užívajúcich betablokátory, blokátory kalciových kanálov alebo dizopyramid akákoľvek úprava dávky týchto liekov <math>&lt; 14</math> dní pred skríningom alebo predpokladaná zmena režimu počas prvých 16 týždňov štúdie</li> <li>• Akýkoľvek zdravotný stav, ktorý vylučuje záťažové testovanie vo vzpriamenej polohe</li> <li>• Paroxyzmálna, intermitentná fibrilácia predsiení s prítomnosťou fibrilácie predsiení pri skríningu</li> <li>• Predchádzajúca liečba kardiotoxickými látkami, ako je doxorubicín alebo podobné látky</li> </ul>

*HCM – hypertrofická kardiomyopatia, LVOT – výtokový trakt ľavej komory, NYHA – Newyorská kardiologická asociácia, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory, BB – betablokátor, CCB – blokátor kalciových kanálov, SRT – septálna redukčná terapia, ASA – alkoholová septálna ablácia*

[21] prevzaté z [1]

## Opis populácie zo štúdií

Štúdia EXPLORER-HCM zahŕňala 251 pacientov so symptomatickou oHCM (trieda NYHA II a III). Priemerný vek pacientov bol 58,5 roka, v ramene MAV bol podiel mužov 54 %, pričom v ramene PLA 65 %. Väčšina pacientov patrila do NYHA triedy II (73 %) a užívala BB (75 %) alebo CCB (17 %) [17]. Základné charakteristiky pacientov v štúdiu EXPLORER-HCM uvádza tabuľka (Tabuľka 7).

Štúdia VALOR-HCM zahŕňala 112 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na liečbu MAV (n = 56) alebo PLA (n = 56). Všetci pacienti boli odoslaní na SRT pričom najčastejšie odporúčanou SRT bola myektónia (86 %). Žiadny z pacientov nemohol mať zákrok absolvovaný pred vstupom do štúdie. Pacienti sa mohli pre zákrok rozhodnúť počas štúdie a tým zo štúdie odstúpiť (z tohto dôvodu ukončili štúdiu pred 16. týždňom iba dvaja pacienti z ramena PLA). Priemerný vek pacientov bol 60 rokov, polovica (50 %) boli muži a 93 % malo funkčnú triedu NYHA III alebo vyššiu. Všetci pacienti boli na maximálne tolerovanej liečbe HCM. Základné charakteristiky pacientov v štúdiu VALOR-HCM uvádza tabuľka (Tabuľka 8).

Do štúdie EXPLORER-LTE pokračovali pacienti po ukončení štúdie EXPLORER-HCM. Od ukončenia štúdie EXPLORER-HCM a začiatku LTE neboli pacienti sledovaní. Ak pacienti vstúpili do štúdie EXPLORER-LTE do 4 týždňov od ukončenia EXPLORER-HCM, základné charakteristiky týchto pacientov boli prevzaté z posledného zberu dát štúdie EXPLORER-HCM (38. týždeň). Čas od ukončenia štúdie EXPLORER-HCM a vstupu pacienta do LTE varioval od 3 do 359 dní (dlhší čas bol spôsobený oneskorením v dôsledku pandémie COVID-19). Základné charakteristiky pacientov v štúdiu EXPLORER-LTE zobrazuje tabuľka (Tabuľka 9).

Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu EXPLORER-HCM

Premenná	MAV (n = 123)	PLA (n = 128)
Vek, medián (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Muži, n (%)	66 (54)	83 (65)
Ženy, n (%)	57 (46)	45 (35)
Rasa, n (%)		
Belosi	115 (93)	114 (89)
Černosi alebo Afroameričania	1 (1)	5 (4)
Pôvodní Americkí alebo Aljašskí obyvatelia	0	1 (1)
Aziati	4 (3)	2 (2)
Neznáma	3 (2)	6 (5)
NYHA		
Trieda II	88 (72)	95 (74)
Trieda III	35 (28)	33 (26)
Anamnéza, n (%)		
Rodinná anamnéza HCM	33 (27)	36 (28)
AF	12 (10)	23 (18)
Septálna redukčná terapia	11 (9)	8 (6)
pVO <sub>2</sub> , ml/kg/min, medián (SD)	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
NT-proBNP, ng/l, geometrický priemer (CV%)*	777 (136)	616 (108)
Základná terapia, n (%)		
BB	94 (76)	95 (74)
CCB	25 (20)	17 (13)
Vykonané genetické testovanie na HCM, n (%)	90 (73)	100 (78)
Patogénny/pravdepodobne patogénny variant génu HCM, n/N testovaných (%)	28/90 (31)	22/100 (22)
Echokardiografické parametre:		
LVEF, %	74 (6)	74 (6)
Maximálna hrúbka steny ľavej komory, mm	20 (4)	20 (3)

Premenná	MAV (n = 123)	PLA (n = 128)
LVOT gradient, v pokoji, mmHg	52 (29)	51 (32)
LVOT gradient, Valsalvov manéver, mmHg	72 (32)	74 (32)
LVOT gradient, po cvičení, mmHg <sup>†</sup>	86 (34)	84 (36)
LAVI, ml/m <sup>2†</sup>	40 (12)	41 (14)
Priemer ľavej predsieni, mm <sup>§</sup>	42 (5)	42 (6)

MAV – mavakamten, PLA – placebo, NYHA – Newyorská kardiologická asociácia, HCM – hypertrofická kardiomyopatia, LVOT – výtokový trakt ľavej komory, BB – betablokátor, CCB – blokátor kalciových kanálov, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory, LAVI – left atrial volume index, NT-proBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide, pVO<sub>2</sub> – maximálna spotreba kyslíka, \*chýbajúce údaje u 3 pacientov v skupine s mavakamtenom a 2 pacientov v skupine s placebom. CV % je definované ako pomer SD k priemeru. †Dáta chýbajú u 1 pacienta v skupine s mavakamtenom a 1 pacienta v skupine s placebom. ‡Chýbajú údaje u 1 pacienta v skupine s mavakamtenom. §Chýbajúce údaje u 5 pacientov v každej skupine.

[17] prevzaté z [1]

Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu VALOR-HCM

Premenná	MAV (n = 56)	PLA (n = 56)
Vek, priemer (SD)	59,8 (14,2)	60,9 (10,5)
Muži, n (%)	29 (51,8)	28 (50,0)
Ženy, n (%)	27 (48,2)	28 (50,0)
Rasa, n (%)		
Belosi	48 (85,7)	52 (92,9)
Černosi	3 (5,4)	0 (0,0)
Aziati	2 (3,6)	0 (0,0)
Nešpecifikovaní/Iní	3 (5,4)	4 (7,1)
Životné funkcie, priemer (SD)		
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,3 (4,8)	31,9 (6,2)
Systolický tlak, mmHg	130,4 (16,5)	131,2 (16,6)
Diastolický tlak, mmHg	74,0 (10,5)	74,2 (8,9)
Trvanie obštrukčnej oHCM, priemer (SD)	7,5 (9,4)	6,7 (7,4)
Anamnéza, n (%)		
Rodinná anamnéza HCM	17 (30,4)	15 (26,8)
AF	11 (19,6)	8 (14,3)
Hypertenzia	36 (64,3)	34 (60,7)
Synkopa alebo presynkopa	29 (51,8)	30 (53,6)
ICD a/alebo kardiostimulátor	9 (16,1)	10 (17,9)
NYHA trieda, n (%)		
Trieda II	4 (7,1)	4 (7,1)
Trieda III alebo vyššia	52 (92,9)	52 (92,9)
Typ odporúčanej SRT, n (%)		
Alkoholová ablácia septa	8 (14,3)	7 (12,5)
Myektómia	48 (85,7)	49 (87,5)
Základná liečba HCM, n (%)		
Monoterapia BB	26 (46,4)	25 (44,6)
Monoterapia CCB	7 (12,5)	10 (17,9)
Monoterapia dizopyramidom	0 (0,0)	2 (3,6)
BB a CCB	6 (10,7)	10 (17,9)
BB a dizopyramid	11 (19,6)	3 (5,4)
CCB a dizopyramid	1 (1,8)	2 (3,6)
BB, CCB a dizopyramid	2 (3,6)	1 (1,8)

Premenná	MAV (n = 56)	PLA (n = 56)
Žiadne	3 (5,4)	3 (5,4)
Echokardiografický gradient LVOT, mmHg, priemer (SD)		
Pokožový	51,2 (31,4)	46,3 (30,5)
Po Valsalvovom manévri	75,3 (30,8)	76,2 (29,9)
Po cvičení	82,5 (34,7)	85,2 (37,0)
LVEF, %	67,9 (3,7)	68,3 (3,2)
LAVI, ml/m <sup>2</sup>	41,3 (16,4)	65,6 (19,9)
KCCQ-23 CSS, priemer (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)

BMI – body mass index, MAV – mavakamten, PLA – placebo, NYHA – Newyorská kardiologická asociácia, HCM – hypertrofická kardiomyopatia, LVOT – výtokový trakt ľavej komory, BB – betablokátor, CCB – blokátor kalciových kanálov, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory, LAVI – left atrial volume index, pVO<sub>2</sub> – maximálna spotreba kyslíka, SRT – septálna redukčná terapia, IQR – interquartile range, KCCQ-23-CSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score

[18] prevzaté z [1]

Tabuľka 9: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu EXPLORER-LTE

Premenná	MAV (n = 231)
Vek, medián (SD)	60,8 (11,9)
Muži, n (%)	140 (60,6)
NYHA	
Trieda I	14 (6,1)
Trieda II	152 (65,8)
Trieda III	65 (28,1)
Základná liečba HCM, n (%)	
BB	175 (75,8)
CCB	38 (16,5)
LVEF, %	74 (5,9)
Echokardiografický gradient LVOT, mmHg, priemer (SD)	
Pokožový	48,3 (31,9)
Po Valsalvovom manévri	69,5 (33,3)
LAVI, ml/m <sup>2</sup>	38,3 (13)
Anamnéza, n (%)	
AF	40 (17,3)

[19]

#### 4.2.4 Čas analýzy dát

V štúdiu EXPLORER-HCM boli pacienti na liečbe MAV alebo PLA po dobu 30 týždňov. Po tomto čase nasledovalo 8-týždňové sledované obdobie po ukončení liečby tzv. washout period. Pacienti boli priebežne, každé 2 – 4 týždne kontrolovaní. Výsledky účinnosti a bezpečnosti boli analyzované po 30 týždňoch liečby [17].

V štúdiu VALOR-HCM boli pacienti na liečbe MAV alebo PLA po dobu 16 týždňov. Následne pacienti z ramena PLA prešli do ramena MAV (16. až 32. týždeň). Po 32. týždni nasledovalo 96-týždňové obdobie dlhodobého sledovania pacientov. Po 128. týždni nasledovala 8-týždňová washout period. Štúdia VALOR-HCM bola ukončená nedávno (máj 2024), najnovšie dostupné dáta sú z týždňa 32 [18].

Štúdia EXPLORER-LTE je prebiehajúca, dlhodobá štúdia, ktorá má sledovať účinnosť a bezpečnosť MAV po dobu 252 týždňov (5 rokov). Najnovšie dostupné dáta sú z 31.08.2021, pričom na liečbe bolo 94 % (n = 217) pacientov z pôvodne zahrnutých (n = 231) pacientov s mediánom sledovania 62,3 (0,3 – 123,9) týždňov. Výsledky sú reportované za 48. týždeň liečby a za 84. týždeň liečby (u tých pacientov, ktorí dosiahli tento časový bod) [19].

### 4.3. Výsledky účinnosti

#### 4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola v zahrnutých štúdiách sledovaná iba v rámci hodnotenia bezpečnosti [17, 18, 19]. U jedného pacienta v štúdiu EXPLORER-HCM v ramene s PLA došlo počas sledovania k náhlej smrti. U troch pacientov v štúdiu EXPLORER-LTE došlo k úmrtiu. Príčiny úmrtia boli: infarkt myokardu, zástava srdca a bližšie nešpecifikovaná náhla smrť. Všetky tri úmrtia boli vyhodnotené skúšajúcim ako nesúvisiace s liečbou [19].

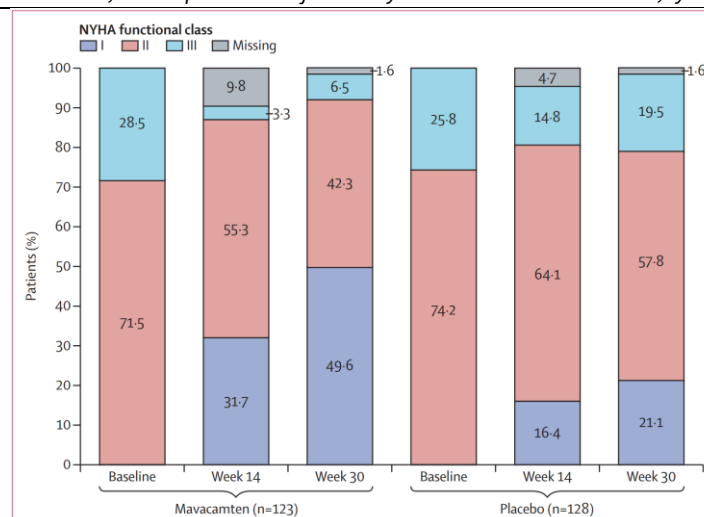
#### 4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

##### Zmena triedy NYHA

V štúdiu EXPLORER-HCM u 80 zo 123 pacientov (65 %) užívajúcich MAV došlo po 30 týždňoch liečby k aspoň jednému zlepšeniu triedy NYHA v porovnaní so 40 zo 128 (31 %) pacientov v kontrolnom ramene (rozdiel 33,8 %;  $p < 0,0001$ ; 95 % CI 22,2 až 45,4).

Podiel pacientov, ktorí dosiahli triedu NYHA I, bol po 30 týždňoch liečby 50 % (61 zo 123) v ramene s MAV a 21 % (27 zo 128) v kontrolnom ramene [17] prevzaté z [1]. Podiel pacientov v jednotlivých triedach NYHA na začiatku sledovania, v týždni 14 a v týždni 30 zobrazuje obrázok (Obrázok 11).

Obrázok 11: Štúdia EXPLORER-HCM; Podiel pacientov v jednotlivých triedach NYHA: baseline, týždeň 14 a týždeň 30

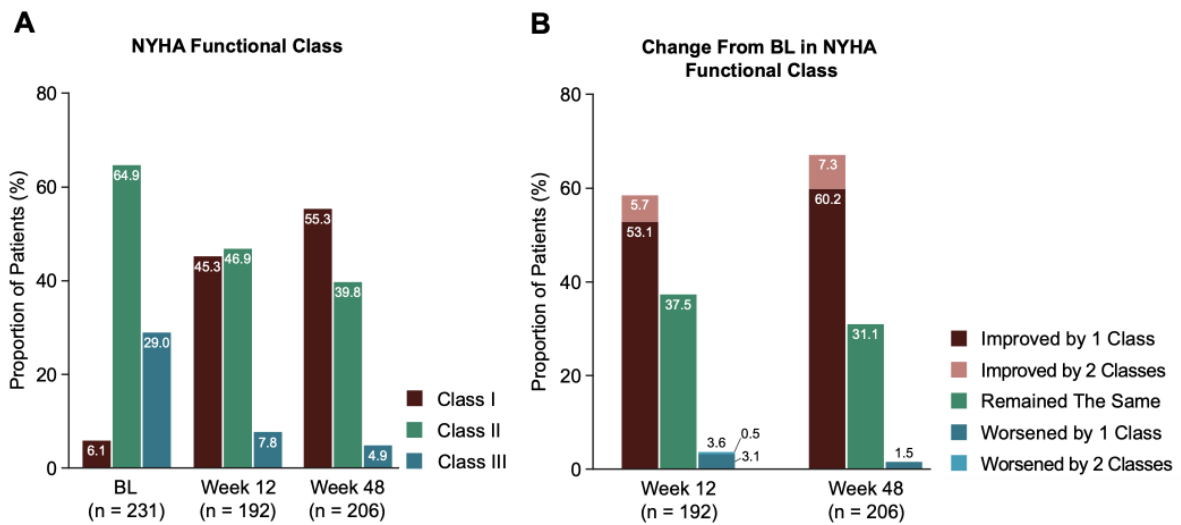


[17]

V štúdiu VALOR-HCM po 32. týždňoch liečby MAV 91 % pacientov z pôvodnej skupiny s MAV vykazovalo zlepšenie o  $\geq 1$  triedu NYHA a 30 % vykazovalo zlepšenie o  $\geq 2$  triedy NYHA. V ramene PLA s krížovým prechodom na MAV v 16. týždni malo v 32. týždni (po 16 týždňoch užívania MAV) 70 % pacientov zlepšenie o  $\geq 1$  triedu NYHA a 24 % pacientov o  $\geq 2$  triedy NYHA [1,18].

V štúdiu EXPLORER-LTE došlo v 48. týždni k zlepšeniu o aspoň 1 NYHA triedu oproti východiskovým hodnotám u 67,5 % pacientov ( $n = 139$ ), pričom k zlepšeniu o práve 1 NYHA triedu došlo u 60,2 % pacientov a k zlepšeniu o 2 NYHA triedy došlo u 7,3 % pacientov. Percento pacientov v jednotlivých NYHA triedach na začiatku sledovania, v týždni 12 a v týždni 48 zobrazuje obrázok A (Obrázok 12). Grafické znázornenie zmeny v triedach NYHA v týždni 12 a týždni 48 oproti východiskovým hodnotám zobrazuje obrázok B (Obrázok 12).

Obrázok 12: Distribúcia pacientov vo funkčných triedach NYHA v štúdiu EXPLORER-LTE

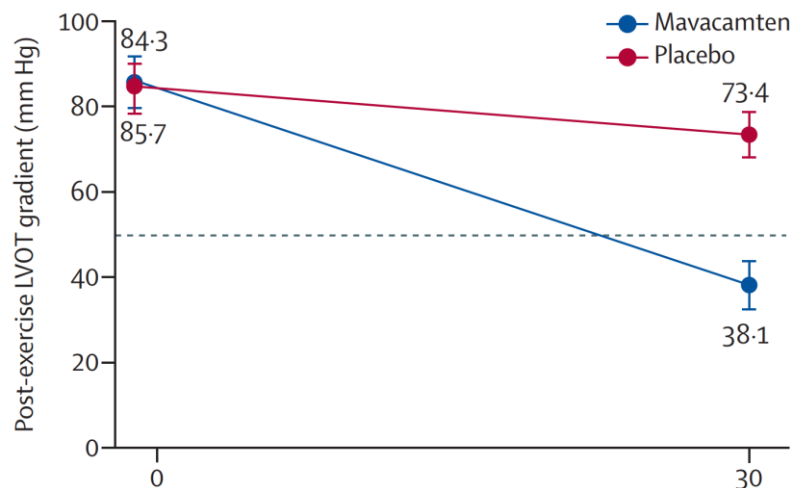


[19]

### Vrcholový gradient LVOT

V štúdiu EXPLORER-HCM v ramene MAV sa vrcholový gradient LVOT po cvičení znížil z východiskových 86 mmHg (95 % CI 79,5 až 91,8) na 38 mmHg (95 % CI 32,3 až 44,0) po 30 týždňoch (Obrázok 13). V ramene PLA došlo k zníženiu gradientu LVOT z 84 mmHg (78,4 až 91,0) na 73 mmHg (67,2 až 79,6). V ramene MAV došlo o 35,6 mmHg väčšiemu poklesu v gradiente LVOT oproti kontrolnému ramenu ( $p < 0,0001$ ; 95 % CI -43,2 až -28,1) [17].

Obrázok 13: Znáznornenie poklesu v gradiente LVOT po cvičení v štúdiu EXPLORER-HCM po 30 týždňoch sledovania



[17]

V štúdiu VALOR-HCM v ramene MAV došlo po 16 týždňoch liečby k zníženiu vrcholového gradientu LVOT v pokoji, po Valsavovom manévri aj po cvičení. Gradient LVOT ostal znížený až do 32. týždňa. V ramene PLA bol gradient LVOT v 16. týždni takmer rovnaký ako východiskové hodnoty vo všetkých troch meraniach. Následne pacienti z ramena PLA prešli na liečbu MAV. Po 16 týždňoch liečby MAV došlo k zníženiu gradientu LVOT u týchto pacientov podobne ako u pacientov v pôvodnom ramene MAV [18]. Prehľad hodnôt zníženia gradientu LVOT v jednotlivých ramenách zobrazuje tabuľka (Tabuľka 10).



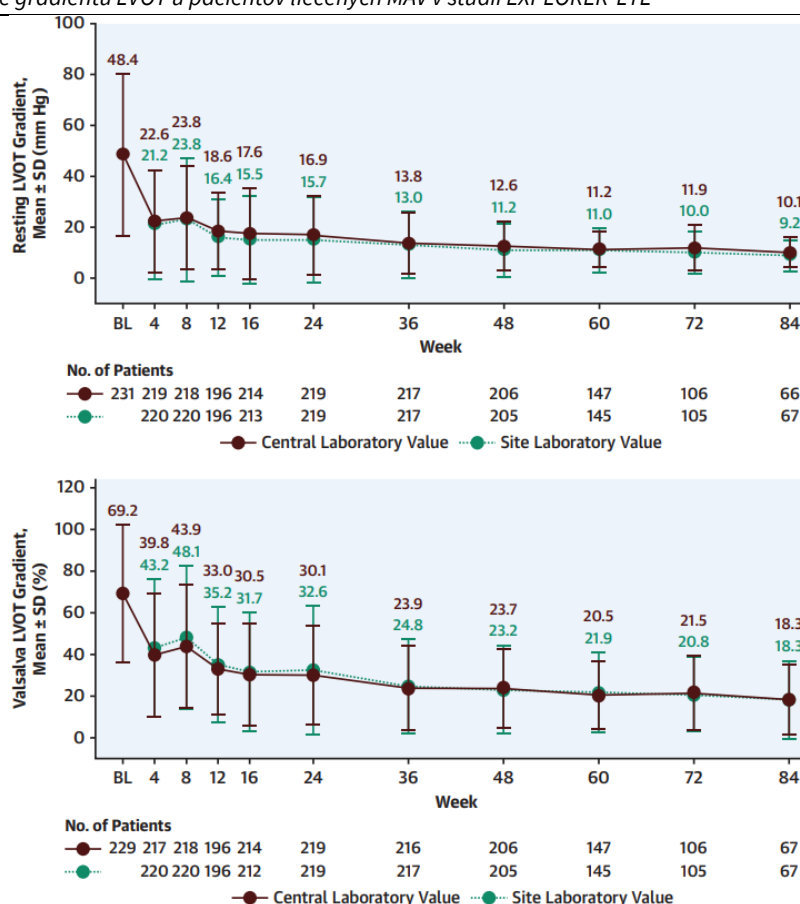
Tabuľka 10: Prehľad hodnôt zníženia gradientu LVOT v jednotlivých ramenách v štúdiu VALOR-HCM

Zmeny od východiskových hodnôt, medián (95 % CL)	PLA	PLA → MAV	MAV		
	Týždeň 0 – 16	Týždeň 16 – 32	Týždeň 0 – 16	Týždeň 16 – 32	Týždeň 0 – 32
Pokojevý gradient LVOT	<b>-1,5</b> (-8,8 až 5,8)	<b>-33,7</b> (-42,2 až -25,2)	<b>-36,0</b> (-43,8 až -28,2)	<b>2,7</b> (-1,1 až 6,5)	<b>-33</b> (-41,1 až -24,9)
LVOT po Valsavovom manévri	<b>0,4</b> (-7,8 – 8,6)	<b>-52,9</b> (-63,2 až -42,6)	<b>-45,2</b> (-52,9 až -37,5)	<b>2</b> (-3,2 až 7,3)	<b>-43,0</b> (-52,1 až -33,9)
LVOT po cvičení	<b>-1,8</b> (-9,8 – 6,1)	<b>-36,3</b> (-48,9 až -23,7)	<b>-39,1</b> (-48,9 až -29,2)	<b>-2,0</b> (-9,5 až 5,5)	<b>-41,7</b> (-53,4 až -30,1)

[18]

V štúdiu EXPLORER-LTE došlo v 48. týždni k zníženiu pokojového vrcholového gradientu LVOT oproti východiskovým hodnotám o  $35,6 \pm 32,6$  mmHg (medián  $\pm$  SD). Taktiež došlo k zníženiu vrcholového gradientu LVOT po Valsavovom manévri o  $45,3 \pm 35,9$  mmHg. Toto zníženie pretrvávalo až do týždňa 84. u pacientov, ktorý dosiahli tento časový bod ( $n = 67$ ; 29 % pacientov). Grafické znázornenie zníženia gradientu LVOT u pacientov liečených MAV v štúdiu EXPLORER-LTE zobrazuje obrázok (Obrázok 14).

Obrázok 14: Zníženie gradientu LVOT u pacientov liečených MAV v štúdiu EXPLORER-LTE



[19]

### Maximálna spotreba kyslíka pVO<sub>2</sub>

V štúdiu EXPLORER-HCM po 30 týždňoch liečby spĺňalo primárny cieľový ukazovateľ (zvýšenie pVO<sub>2</sub> o 1,5 ml/kg za minútu alebo viac a zlepšenie aspoň o jednu triedu NYHA alebo zlepšenie pVO<sub>2</sub> o 3,0 ml/kg za minútu alebo viac a žiadne zhoršenie triedy NYHA) 45 (37 %) zo 123 pacientov liečených MAV v porovnaní s 22 (17 %) zo 128 pacientov v

kontrolnom ramene ( $p=0,0005$ ; 95 % CI 8,7 – 30,1). Prehľad výsledkov v primárnom cieľovom ukazovateli štúdie EXPLORER-HCM zobrazuje tabuľka (Tabuľka 11).

U pacientov v ramene MAV došlo v priemere k nárastu  $pVO_2$  o 1,4 mmHg, pričom v ramene PLA došlo k poklesu  $pVO_2$  o 0,1 mmHg. Rozdiel medzi ramenami predstavuje 1,4 mmHg ( $p = 0,0006$ ; 95 % CI 0,6 – 2,1).

Tabuľka 11: Výsledky v primárnych cieľových ukazovateľoch v štúdiu EXPLORER-HCM

n (%)	MAV (n = 123)	PLA (n = 128)	MAV vs PLA rozdiel (95% CI)
<b>Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ</b>	45 (37)	22 (17)	19,4 (8,7 – 30,1) $p=0.0005$
<b>Zložený ukazovateľ 1</b>	41 (33)	18 (14)	19,3 (9,0 – 29,6)
<b>Zložený ukazovateľ 2</b>	29 (24)	14 (11)	12,6 (3,4 – 21,9)
<b>Zvýšenie <math>pVO_2</math> o <math>\geq 3,0</math> ml/kg/min a <math>\geq 1</math> zlepšenie triedy NYHA</b>	25 (20)	10 (8)	12,5 (4,0 – 21,0)

[17] prevzaté z [1]

V štúdiu VALOR-HCM a EXPLORER-LTE sa zvýšenie  $pVO_2$  nehodnotilo.

### 4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

#### Kvalita života podľa dotazníka KCCQ-CSS

V štúdiu EXPLORER-HCM došlo u pacientov v ramene MAV po 30 týždňoch liečby k zvýšeniu kvality života o 13,6 bodu (medián) oproti východiskovým hodnotám. V ramene PLA sa kvalita života zvýšila o 4,2 bodu, čo predstavuje rozdiel medzi ramenami 9,1 bodu ( $p<0,0001$ ; 95 % CI 5,5 až 12,7). Dotazník vyplnilo v ramene MAV 92 pacientov (75 %) a v ramene PLA 88 pacientov (69 %) [17].

V štúdiu VALOR-HCM došlo u pacientov v ramene MAV po 32 týždňoch liečby k zvýšeniu kvality života o 13,1 bodu (medián) oproti východiskovým hodnotám. V ramene PLA sa kvalita života zvýšila v týždni 16 o 1,9 bodu oproti východiskovým hodnotám. Po prechode pacientov z ramena PLA do ramena MAV bolo pozorované v tejto skupine po 16 týždňoch liečby (týždeň štúdie 32) zlepšenie kvality života o 8,0 bodu [18].

Podľa publikácie Spertus et al. sa zmena skóre o +5 bodov považuje za malú ale klinicky významnú, pričom zmeny o 10 – 20 bodov sa považujú za stredne až veľmi klinicky významné [23].

#### Kvalita života podľa dotazníka HCMSQ-SoB

V štúdiu EXPLORER-HCM došlo u pacientov v ramene MAV po 30 týždňoch liečby k zníženiu skóre v dotazníku HCMSQ-SoB o 2,8 bodu a v ramene PLA o 0,9 bodu, čo predstavuje rozdiel medzi ramenami -1,8 bodu v prospech MAV (záporné skóre predstavuje lepšiu hodnotu) ( $p<0,0001$ ; 95 % CI -2,4 až -1,2). Zníženie skóre v tomto dotazníku predstavuje pozitívnu zmenu. Dotazník vyplnilo v ramene MAV 85 pacientov (69 %) a v ramene PLA 86 pacientov (67 %) [17]. Uvedená zmena v kvalite života je klinicky významná [24].

#### Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D

Kvalita života prostredníctvom dotazníka EQ-5D bola hodnotená v štúdiu EXPLORER-HCM. Počiatočné skóre EQ-5D-5L bolo podobné v oboch ramenách (MAV 0,814; PLA 0,823). V 30. týždni pacienti liečení MAV zaznamenali štatisticky signifikantné zlepšenie indexu EQ-5D-5L v porovnaní s pacientami v kontrolnom ramene – rameno MAV zlepšenie o 0,084 bodu a rameno PLA zlepšenie o 0,009 bodu. Rozdiel medzi ramenami predstavuje 0,073 bodu ( $p = 0,002$ ; CI 0,027 – 0,118) [25].

Proporcía pacientov, ktorí dosiahli v dotazníku EQ-5D klinicky relevantné zmeny (z angl. meaningful change threshold, MCT) bola signifikantne vyššia u pacientov v ramene MAV oproti ramenu PLA (MAV 69 % pacientov; PLA 39,3 %;  $p = 0,002$ ) [24].

## 4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

### Základná charakteristika štúdií

Komparatívna bezpečnosť MAV bola sledovaná v štúdiu EXPLORER-HCM. Dlhodobá bezpečnosť MAV bola sledovaná v jednoramennej klinickej štúdiu EXPLORER-LTE. Uvedené štúdie sú bližšie popísané v kapitole 0.

### Hodnotené ukazovatele

- TEAEs – Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events)
- TEAEs vedúce k prerušeniu liečby
- SAEs – Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
- TRAEs – nežiaduce udalosti vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Events)

## 4.5. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky komparatívnej bezpečnosti pochádzajú zo štúdie EXPLORER-HCM po 30. týždňoch užívania MAV.

Väčšina TEAEs bola mierna. SAEs boli hlásené u 10 pacientov (11 výskytov) liečených MAV a 11 pacientov (20 výskytov) liečených PLA. Súhrn nežiaducich udalostí (z angl. Adverse Events, AE) uvádza tabuľka (Tabuľka 12).

Závažné srdcové AE sa vyskytli u 4 pacientov liečených MAV (dvaja fibrilácia predsiení, dvaja stresová kardiomyopatia). V skupine s PLA sa tiež vyskytli 4 závažné AE (tri fibrilácie predsiení, jedna fibrilácia predsiení s kongestívnym zlyhaním srdca) [17] prevzaté z [1].

Tabuľka 12: Súhrn AE zo štúdie EXPLORER-HCM

	MAV (n=123)	PLA (n=128)
Pacienti s $\geq 1$ TEAEs, n (%)	108 (88)	101 (79)
Celkový počet SAEs	11	20
Pacienti s $\geq 1$ SAEs, n (%)	10 (8)	11 (9)
AF	2 (2)	4 (3)
Synkopa	2 (2)	1 (1)
Stresová kardiomyopatia	2 (2)	0
Náhla smrť	0	1 (1)
Tranzitórna ischemická ataka (TIA)	0	1 (1)
Kongestívne zlyhanie srdca	0	1 (1)
Divertikulitída	1 (1)	0
Vírusová gastroenteritída	0	1 (1)
Infekcia močových ciest	0	2 (2)
Infekcia	1 (1)	0
Reumatoidná artritída	0	1 (1)
Pomliaždenie	1 (1)	0
Zlomenina predlaktia	1 (1)	0
Dehydratácia	0	1 (1)
Polyp hlasiviek	0	1 (1)
Cholesteatóm	0	1 (1)
Rakovina prostaty	0	1 (1)

AF= atriálna fibrilácia; SAE= závažná nežiaduca udalosť; TEAE = Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby.

[17] prevzaté z [1]

## Bezpečnosť [19]

Dlhodobá bezpečnosť je sledovaná v prebiehajúcej štúdií EXPLORER-LTE. Najnovšie dostupné dáta sú z 31.08.2021, pričom na liečbe bolo 94 % (n = 217) pacientov z pôvodne zahrnutých (n = 231) pacientov s mediánom sledovania 62,3 (0,3 – 123,9) týždňov. Dokopy bolo reportovaných 895 TEAEs u 87 % pacientov (201 z 231). U väčšiny pacientov sa jednalo o mierne a stredne závažné AE. Medzi najčastejšie hlásené AE patrila únava, závraty, hypertenzia a AF. SAEs boli reportované u 14,7 % pacientov (n = 34). U 6,5 % pacientov išlo o klinicky závažné kardiovaskulárne udalosti. SAEs, ktoré sa týkali AF boli reportované u 3 % pacientov. SAEs, ktoré skúšajúci označil ako týkajúce sa liečby predstavovali 2,2 % (išlo o 3 pacientov so srdcovým zlyhaním a 2 pacientov so znížením LVEF) [19]. Prehľad výskytu TEAEs u viac ako 5 % pacientov (okrem zníženia LVEF a srdcového zlyhania, ktoré sa vyskytli u menej ako 5 % pacientov) zobrazuje obrázok (Obrázok 15).

Obrázok 15: Incidencia a prepočítaná incidencia TEAEs na patientoroky, štúdia EXPLORER-LTE

	Patients	Exposure-Adjusted Incidence per 100 Patient-Years
Patients with $\geq 1$ TEAE <sup>a</sup>	201 (87.0)	70.8
Fatigue	24 (10.4)	8.02
Dizziness	23 (10.0)	7.51
Hypertension	23 (10.0)	7.49
Atrial fibrillation	21 (9.1)	6.89
Headache	19 (8.2)	6.19
Nasopharyngitis	19 (8.2)	6.45
Back pain	15 (6.5)	4.78
COVID-19 infection	14 (6.1)	4.45
Dyspnea	14 (6.1)	4.52
Pain in extremity	13 (5.6)	4.19
Ejection fraction decrease <sup>b</sup>	8 (3.5)	2.53
Cardiac failure	8 (3.5)	2.52

[19]

14 pacientov trvalo ukončilo liečbu a ďalší štyria liečbu dočasne prerušili, pričom u 11 pacientov boli dôvodom AE. U troch z týchto pacientov došlo k úmrtiu v dôsledku kardiovaskulárnych príčin, ktoré boli vyhodnotené skúšajúcim ako nesúvisiace s liečbou. Dôvody ukončenia liečby zobrazuje tabuľka (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Dôvody ukončenia liečby a štúdie; EXPLORER-LTE

	Počet pacientov
Dôvody prerušenia liečby	
TEAEs	11
Smrť <sup>a</sup>	3
LVEF <50%	3
Predĺžený QTcF	1
Únava	1
Systémový lupus erythematosus	1
Svalová slabosť <sup>b</sup>	1
Srdcové zlyhanie <sup>c</sup>	1
Kritéria ukončenia	6
Odstúpenie	1

<sup>a</sup>Zástava srdca (n=1; náhla nepozorovaná udalosť), akútny infarkt myokardu (n=1) a bakteriálna endokarditída (n=1). <sup>b</sup>Tento AE bol považovaný za súvisiaci so skúmaným liekom podľa skúšajúceho. Pacient sa zotavil po ukončení liečby MAV. <sup>c</sup>TEAE srdcového zlyhania bol pripisovaný chybnému dávkovaniu v dôsledku čoho došlo k poklesu LVEF na 40%; príhoda srdcového zlyhania sa u pacienta vyskytla počas hospitalizácie kvôli SAE – pneumónia.

QTcF = QT interval upravený s použitím Fridericiovho vzorca; SAE = závažný nežiaduci účinok; TEAEs = nežiaduce účinky vzniknuté počas liečby

[19 supplemental table 1]

## Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [9]

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s kardiomyopatiou.

Pred začatím liečby sa má LVEF pacienta vyšetriť echokardiograficky. Ak je LVEF < 55 %, liečba sa nesmie začať. MAV znižuje LVEF a môže spôsobiť zlyhanie srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie definovanej ako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientov so závažným interkurentným ochorením, ako je infekcia alebo arytmia (vrátane fibrilácie predsiení alebo inej nekontrolovateľnej tachyarytmie), alebo u tých, ktorí podstúpili závažnú operáciu srdca, môže hroziť vyššie riziko systolickej dysfunkcie. LVEF je potrebné vyšetrovať počas každej klinickej návštevy echokardiograficky. Ak je LVEF pod 50 % je nutné liečbu prerušiť, kým sa LVEF nevráti na hodnotu nad 50 %.

Pacienti musia byť genotypizovaní na cytochróm P450 – CYP2C19, aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku MAV. Pacienti s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 môžu mať zvýšenú expozíciu MAV (až 3-násobne), čo môže v porovnaní s normálnymi metabolizátormi viesť k zvýšenému riziku systolickej dysfunkcie. Ak sa liečba začne ešte pred stanovením fenotypu CYP2C19, pacienti musia dodržiavať pokyny na dávkovanie pre pomalých metabolizátorov, kým sa nestanoví fenotyp CYP2C19.

## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.6.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

##### Klinická štúdia EXPLORER-HCM

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III EXPLORER-HCM považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby MAV k štandardnej terapii voči štandardnej terapii. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE-EAG (NICE-Externá hodnotiaca skupina, z angl. NICE External Assesment Group) hodnotila riziko skreslenia pomocou 7 kontrolných aspektov. EAG konštatovala dobrú kvalitu dizajnu štúdie. V piatich aspektoch hodnotila nízke riziko skreslenia, v jednom pravdepodobne nízke. Ako pravdepodobne nízke riziko skreslenia EAG označila podobnosť pacientov v ramenách, nakoľko sú medzi nimi mierne odlišnosti. EAG však popisuje, že nepredpokladajú, že by boli tieto odlišnosti účelové (t.j. zvýhodňujúce jedno rameno). Posledný aspekt sa týkal hodnotenia analyzovaných dát. Ako nízke riziko skreslenia označuje EAG získanie dát o kvalite života pomocou dotazníkov KCCQ-CSS a HCMSEQ-SoB. Ako pravdepodobne nízke označuje zmeny v NYHA triedach a zmeny v LVOT gradiente nakoľko chýbali údaje od niekoľkých pacientov ( $\leq 5\%$ ). Ako vysoké riziko skreslenia EAG popisuje zmeny v dotazníku EQ-5D od východiskových hodnôt po týždeň 30 nakoľko chýbali dáta od 22 % pacientov v ramene MAV a 30 % pacientov v ramene PLA. Uvedené sa však nevzťahuje na EQ-5D skóre prislúchajúcej konkrétnej NYHA triede. V tomto aspekte hodnotil NICE nízke riziko skreslenia [26 str. 431].

##### Klinická štúdia VALOR-HCM

Klinickú štúdiu VALOR-HCM považujeme za vhodnú na analýzu prínosu liečby MAV. Štúdia je randomizovaná, dvojito zaslepená fázy III, čo predstavuje vysokú kvalitu dôkazu. NICE-EAG hodnotila riziko skreslenia tejto štúdie rovnakým spôsobom ako štúdie EXPLORER-HCM. V šiestich aspektoch EAG vyhodnotila nízke riziko skreslenia. V aspekte hodnotenia analyzovaných dát EAG popisuje pravdepodobne nízke riziko skreslenia z dôvodu chýbajúcich dát, ktorých chýbanie nebolo vysvetlené, avšak ich počet bol nízky (n=2 a n=4) [26 str. 432].

##### Klinická štúdia EXPLORER-LTE

Prebiehajúca jednoramenná klinická štúdia EXPLORER-LTE sleduje dlhodobú účinnosť a bezpečnosť MAV. Anglický NICE vyhodnotil vysoké riziko skreslenia tejto štúdie z nasledovných dôvodov [26 str. 358]:

- Ako najväčší problém validity NICE považuje chýbanie kontrolnej skupiny, keďže ide o jednoramennú štúdiu. NICE popisuje, že výsledky účinnosti z tejto štúdie sú z uvedeného dôvodu skôr ilustračné ako definitívne.
- V čase data cut-off (84. týždeň) chýbali dáta od cca 70 % pacientov, nakoľko iba 29 % pacientov dosiahlo tento časový bod.

- V protokole ku štúdiu EXPLORER-LTE je uvedené, že bude prebiehať zber dát o kvalite života pomocou dotazníka HCMSQ-SoB v týždni 48 a týždni 72, avšak výstupy z tohto dotazníka nie sú reportované, čo môže nasvedčovať vysokému riziku selektívneho reportovania výstupov.

## Externá validita

### Klinická štúdia EXPLORER-HCM

Klinická štúdia EXPLORER-HCM slúžila ako základný zdroj údajov o účinnosti MAV v kontexte požadovaného IO. Externú validitu štúdie považujeme za celkovo dostatočnú vzhľadom k požadovanému IO, avšak identifikovali sme niekoľko limitácií:

- DR žiada úhradu MAV pre pacientov so symptomatickou oHCM (trieda NYHA II a III), pričom IO nešpecifikuje užívanie MAV ako prídavnej liečby k štandardnej terapii (BB/CCB). V štúdiu EXPLORER-HCM užívalo 96 % pacientov BB alebo CCB. Účinnosť MAV v monoterapii nie je dokázaná.
- V štúdiu EXPLORER-HCM bolo kritérium pre nezaradenie pacientov do štúdie užívanie kombinácie BB/CCB. DR však vo FER uvádza, že na základe analýzy Dr. Dankovej [27], ktorá retrospektívne skúmala 213 pacientov s HCM hospitalizovaných na NÚSCH, bola kombinácia BB/CCB druhou najčastejšie používanou možnosťou v liečbe HCM (po BB v monoterapii).
- V klinickej štúdiu EXPLORER- bola vysoká adherencia pacientov k liečbe a vysoká miera dlhodobého zotrvania na liečbe, čo nie je prenositeľné do klinickej praxi. Tento aspekt uvádza aj DR vo FER pričom popisuje, že v reálnej klinickej praxi pacienti nepokračujú v liečbe z rôznych dôvod – nielen závažné NÚ, nedosiahnutie, či strata účinnosti. DR ďalej popisuje, že slovenskí odborníci sa počas Advisory Boardu zhodli, že očakávaná miera ukončenia liečby z akýchkoľvek dôvodov bude 20 %. V rámci podania v ČR sa odborníci vyjadrili za ročnú mieru ukončenia liečby vo výške 15 % [1].

### Klinická štúdia VALOR-HCM

Klinická štúdia VALOR-HCM sa týkala pacientov, ktorí boli indikovaní na SRT, čo nezodpovedá populácii v rámci požadovaného IO. SRT je vhodné pre pacientov triedy NYHA III a IV (NYHA II iba v špecifických prípadoch). Hodnotené liečivo je indikované pre pacientov v triede NYHA II a III pričom DR vo FER popisuje predpoklad početnejšieho zastúpenie pacientov práve v triede NYHA II [1].

Pacienti v štúdiu VALOR-HCM boli na maximálnej medikamentóznej liečbe, ktorá zahŕňala okrem BB a CCB aj liečbu dizopyramidom, ktorý sa na Slovensku nepoužíva. Prenositeľnosť výsledkov zo štúdie VALOR-HCM na populáciu pacientov na Slovensku je preto otázná.

### Klinická štúdia EXPLORER-LTE

Externú validitu klinickej štúdie EXPLORER-LTE považujeme za rovnakú ako externú validitu štúdie EXPLORER-HCM keďže ide o tých istých pacientov.

## 4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V hodnotenej indikácii bola identifikovaná iba jedna prebiehajúca štúdia – EXPLORER-LTE, ktorá je bližšie popisovaná v častiach v častiach 0 – 4.5.

## 4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

## 4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie MAV k štandardnej terapii (BB/CCB) preukázalo na základe klinickej štúdie EXPLORER-HCM štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti PLA pridanému k štandardnej terapii. Klinický prínos MAV bol dokázaný aj prostredníctvom štúdie VALOR-HCM.

Za primárny zdroj dát pre hodnotenie účinnosti MAV v požadovanom IO považujeme štúdiu EXPLORER-HCM vrátane jej dlhodobého predĺženia EXPLORER-LTE, nakoľko populácia pacientov v tejto štúdiu zodpovedá populácii

požadovaného IO. Štúdiu VALOR-HCM považujeme ako doplnkový zdroj dát účinnosti nakoľko nie je špecifická pre populáciu navrhovaného IO.

Primárny cieľový ukazovateľ, ktorý v štúdiu EXPLORER-HCM predstavoval kombinované hodnotenie klinickej odpovede v 30. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, definované ako zvýšenie pVO<sub>2</sub> o 1,5 ml/kg za minútu alebo viac a zlepšenie aspoň o jednu triedu NYHA alebo zlepšenie pVO<sub>2</sub> o 3,0 ml/kg za minútu alebo viac a žiadne zhoršenie triedy NYHA, spĺňalo v ramene MAV 37 % pacientov a v ramene PLA 17 % pacientov (p=0,0005; 95 % CI 8,7 – 30,1). Celkovo u pacientov v ramene MAV po 30 týždňoch liečby došlo v priemere o 1,4 mmHg nárastu pVO<sub>2</sub> oproti kontrolnému ramenu (p=0,0006; 95 % CI 0,6 – 2,1).

U pacientov v klinickej štúdiu EXPLORER-HCM v ramene MAV po 30 týždňoch liečby došlo o 35,6 mmHg väčšiemu poklesu v gradiente LVOT po cvičení oproti kontrolnému ramenu (p<0,0001; 95 % CI -43,2 až -28,1). V klinickej štúdiu VALOR-HCM po 16 týždňoch liečby v skupine MAV došlo o 37,3 mmHg väčšiemu poklesu v gradiente LVOT po cvičení oproti kontrolnému ramenu (95 % CI -48,9 až -29,2). K zníženiu gradientu LVOT po 48. týždňoch liečby MAV došlo aj v štúdiu EXPLORER-LTE (pokojový LVOT znížený o 35,6 ± 32,6 mmHg, LVOT po Valsavovom manévri znížený o 45,3 ± 35,9 mmHg) pričom toto zníženie pretrvávalo do 84. týždňa (u pacientov, ktorí dosiahli tento časový bod).

V štúdiu EXPLORER-HCM došlo u 65 % pacientov užívajúcich MAV po 30 týždňoch k aspoň jednému zlepšeniu triedy NYHA v porovnaní s 31 % pacientov v kontrolnom ramene (rozdiel 33,8 %; p < 0,0001; 95 % CI 22,2 až 45,4). V štúdiu VALOR-HCM po 32 týždňoch liečby MAV 91 % pacientov z pôvodnej skupiny s MAV vykazovalo zlepšenie o ≥ 1 triedu NYHA a 30 % vykazovalo zlepšenie o ≥ 2 triedy NYHA. V ramene PLA s krížovým prechodom na MAV v 16. týždni malo v 32. týždni (po 16 týždňoch užívania MAV) 70 % pacientov zlepšenie o ≥ 1 triedu NYHA a 24 % pacientov o ≥ 2 triedy NYHA. V štúdiu EXPLORER-LTE došlo v 48. týždni k zlepšeniu o aspoň 1 NYHA triedu oproti východiskovým hodnotám u 67,5 % pacientov (n = 139), pričom k zlepšeniu o práve 1 NYHA triedu došlo u 60,2 % pacientov a k zlepšeniu o 2 NYHA triedy došlo u 7,3 % pacientov.

DR ďalej vo farmako-ekonomickom modelovaní využíva k modelovaniu progresie ochorenia práve pravdepodobnosti prechodov medzi NYHA stavmi získané zo štúdie EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE. V ramene PLA pri dlhodobom horizonte využíva externé dáta z publikácie Maron 2016 [28] o prirodzenej progresii ochorenia. Na základe tejto publikácie sprogreduje z NYHA I/II do NYHA III/IV za rok 7,4 % pacientov s pokojovou obštrukciou LVOT a 3,2 % so záťažovou obštrukciou LVOT. DR pre aplikovanie miery progresie využíva vážený priemer 4,55 % [1].

V štúdiu EXPLORER-HCM boli pozorované po 30 týždňoch liečby štatisticky významné a klinicky relevantné rozdiely v kvalite života merané prostredníctvom dotazníka KCCQ-CSS, HCMSQ-SoB a EQ-5D.

Po 30 týždňoch liečby došlo k zvýšeniu kvality života meranej prostredníctvom dotazníka KCCQ-CSS o 13,6 bodu v ramene MAV a o 4,2 bodu v ramene PLA. Podľa publikácie Spertus et al. sa zmena skóre o + 5 bodov považuje za malú ale klinicky významnú, pričom zmeny o 10 – 20 bodov sa považujú za stredne až veľmi klinicky významné [23]. Podobné rozdiely v kvalite života meranej dotazníkom KCCQ-CSS boli pozorované v klinickej štúdiu VALOR-HCM po 16 týždňoch liečby.

V prípade dotazníka HCMSQ-SoB zozbieraného v štúdiu EXPLORER-HCM po 30 týždňoch liečby predstavoval rozdiel medzi ramenami 1,8 bodu v prospech MAV. Podľa dostupnej literatúry je táto zmena klinicky relevantná [24].

V prípade dotazníka EQ-5D v 30. týždni pacienti liečení MAV zaznamenali štatisticky signifikantné zlepšenie indexu EQ-5D-5L v porovnaní s pacientami v kontrolnom ramene (MAV + 0,084; PLA + 0,009). Proporcía pacientov, ktorí dosiahli v dotazníku EQ-5D klinicky relevantné zmeny bola signifikantne vyššia u pacientov v ramene MAV oproti ramenu PLA (MAV 69 % pacientov; PLA 39,3 %). Pri výsledkoch dotazníka EQ-5D však hrozí vysoké riziko skreslenia, nakoľko chýbali dáta od 22 % pacientov v ramene MAV a 30 % pacientov v ramene PLA.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti na základe klinickej štúdie EXPLORER-HCM preukázali po 30 týždňoch užívania MAV bezpečnosť podobnú s ramenom PLA. Väčšina AE bola mierna, závažné AE sa vyskytli v 4 prípadoch v ramene MAV a taktiež v 4 prípadoch v ramene PLA, pričom najčastejšie závažné AE predstavovali AF.

Dlhodobá bezpečnosť je sledovaná v prebiehajúcej jednoramennej štúdií EXPLORER-LTE pričom sú dostupné dáta s mediánom sledovania pacientov 62,3 týždňov. U väčšiny pacientov išlo o mierne a stredne závažné AE. Medzi najčastejšie hlásené AE patrila únava, závraty, hypertenzia a AF. SAEs boli reportované u 14,7 % pacientov. Označené investigátorom ako súvisiace s liečbou boli 2,2 % SAEs (n = 5 pacientov).

14 pacientov trvalo ukončilo liečbu a ďalší štyria liečbu dočasne prerušili, pričom u 11 pacientov boli dôvodom AE. U troch z týchto pacientov došlo k úmrtiu v dôsledku kardiovaskulárnych príčin, ktoré boli vyhodnotené investigátorom ako nesúvisiace s liečbou.

Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov v štúdií EXPLORER-HCM a chýbajúce porovnanie v štúdií EXPLORER-LTE je hodnotenie bezpečnosti obmedzené.

Štúdie EXPLORER-HCM a VALOR-HCM považujeme za štúdie s vysokou kvalitou dôkazu a nízkym rizikom skreslenia. Pri štúdií EXPLORER-HCM považujeme za zdroj neistoty výsledok kvality života dotazníkom EQ-5D po 30 týždňoch liečby nakoľko chýbajú dáta od viacerých pacientov. Štúdia EXPLORER-LTE predstavuje, vzhľadom k chýbajúcemu kontrolnému ramenu, štúdiu s nižšou kvalitou dôkazu.

Medzi najväčšie zdroje neistoty, čo sa týka prenositeľnosti výsledkov zo štúdie EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE patrí vysoká adherencia a zotrvanie pacientov na liečbe v štúdií, ktorá nie je podľa vyjadrenia odborníkov reálna v klinickej praxi na Slovensku. Ďalší zdroj neistoty je nezariadenie pacientov užívajúcich kombináciu BB a CCB, pričom DR vo FER popisuje, že kombinácia BB/CCB predstavuje na Slovensku druhú najčastejšiu možnosť v liečbe HCM. Ďalším aspektom neistoty je, že IO navrhované DR nevyklučuje užívanie MAV v monoterapii, pričom účinnosť MAV v monoterapii nie je dokázaná. Prenositeľnosť výsledkov zo štúdie VALOR-HCM na populáciu pacientov na Slovensku je otázna z dôvodu nízkej proporcie pacientov v NYHA triede II (7 %).



## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### 5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

**MAV pri požadovanej výške úhrady 1 578 € za každé balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol MAV v kombinácii s BB/CCB voči BB/CCB ICUR vo výške 55,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 67,95-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Navrhujeme dva scenáre nákladovej efektívnosti v závislosti od znenia indikačného obmedzenia v súvislosti s pravidlami pre ukončenie liečby, ktoré sú bližšie popísané v časti 5.2.7.

#### NIHO scenár 1

Podľa NIHO nastavenia dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 99,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

**Aby bol v rámci scenáru 1 liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za každé balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €.**

#### NIHO scenár 2

Podľa NIHO nastavenia dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 93,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

**Aby bol v rámci scenáru 2 liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €. Požadovaná úhrada DR je zároveň aj maximálnou cenou vo verejnej lekárni.**

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri oboch NIHO scenároch spojený s vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec NIHO požadovanej zľavy), ktorá zníži túto neistotu. Hlavnými zdrojmi neistoty sú: modelovanie kauzálneho vzťahu medzi NYHA stavmi a mortalitou, subjektívnosť NYHA tried, využívanie prechodových pravdepodobností z jednoramennej štúdie, nedostatočné údaje o dlhodobej progresii ochorenia a neistá frekvencia zdravotných výkonov.

## 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

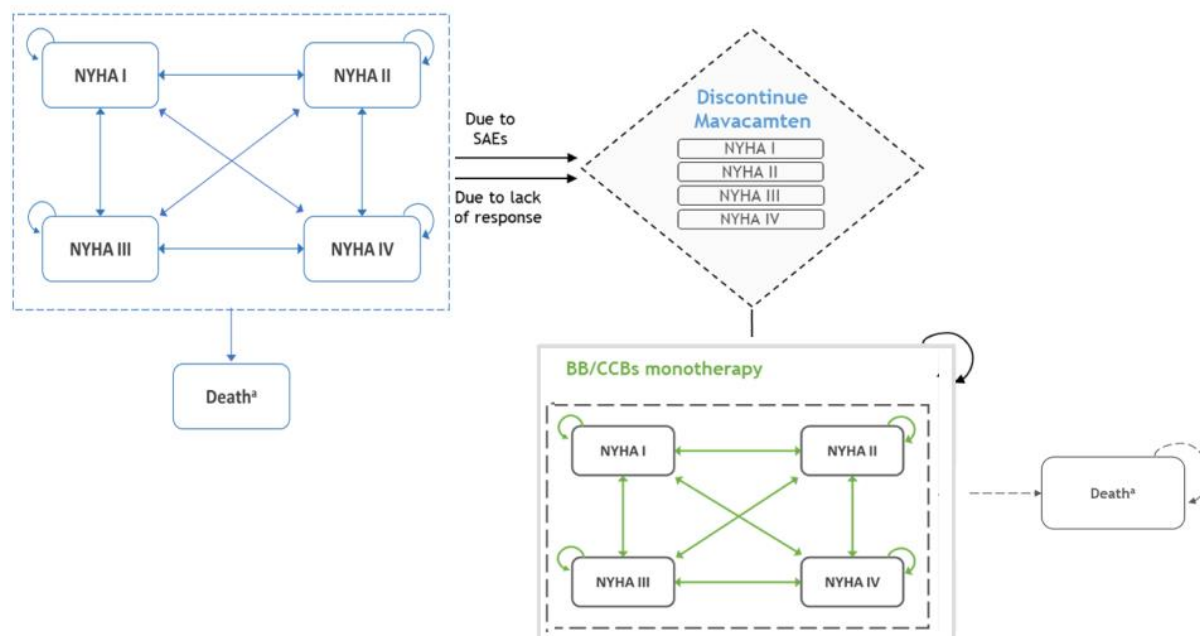
### 5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markov model, ktorý sa skladá z piatich vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov reprezentujúcich funkčné triedy NYHA I – IV a smrť. Pacienti v ramene s intervenciou užívajú liečbu MAV + BB/CCB. V komparatívnom ramene pacienti užívajú liečbu BB a CCB. Nákladovú efektívnosť DR modeluje voči terapeutickému mixu BB/CCB – BB predstavuje 81,8 % a CCB 18,2 %. Percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv vychádza z dát klinickej štúdie EXPLORER-HCM. Kohorta pacientov je na začiatku modelovania rozdelená medzi NYHA triedy II a III v súlade s charakteristikami pacientov v štúdiu EXPLORER-HCM. Pacienti sa môžu presúvať medzi jednotlivými NYHA triedami pričom z každej NYHA triedy môžu vstúpiť do stavu smrť. Pacienti môžu ukončiť liečbu MAV a zostávajú na liečbe BB/CCB. Pacienti v ramene intervencie aj komparátora zostávajú na liečbe BB/CCB až do úmrtia. Následná liečba po BB/CCB nie je v základom scenári (ZS) DR modelovaná. Schematické znázornenie predloženého modelu zobrazuje obrázok nižšie (Obrázok 16).

V ZS je použitá perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti. V modeli je uplatnená korekcia na polovicu cyklu. Použitá diskontná sadzba je 5 % pre náklady aj prínosy. Použitý časový horizont je celoživotný. Model je rozdelený na dve časové obdobia:

- **Krátkodobý model (Short Term)** je modelovaný počas prvých 30 týždňov liečby tak, aby čo najlepšie odrážal klinické sledovanie v štúdiu EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE. Použité sú variabilné dĺžky cyklu v súlade s časovými bodmi použitými v štúdiách (týždne 0, 4, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 22, 26, 30).
- **Dlhodobý (Long Term)** model je modelovaný od 30. týždňa. Po 30. týždni je v celoživotnom horizonte použitá dĺžka cyklu 28 dní.

Obrázok 16: štruktúra farmako-ekonomického modelu (FEM)



a) Pacienti môžu vstúpiť do stavu smrť z každého zdravotného stavu (NYHA I – IV)

Zdroj: upravené podľa FEM

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenia **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** typ a štruktúru predloženého FEM. Pri hodnotení NICE bol predložený rovnaký typ modelu, ktorý však zahŕňal modelovanie následných línií po BB/CCB. EAG v hodnotení NICE poukazuje na určitú neistotu ohľadom použitia NYHA triedy na definovanie zdravotných stavov v modeli, keďže rozlíšenie medzi NYHA triedami je čiastočne subjektívne. Napriek tomu sa experti v hodnotení NICE zhodli, že zlepšenie NYHA triedy predstavuje relevantný ukazovateľ pri hodnotení účinku liečby oHCM, a to aj napriek obmedzeniam tohto systému [11; 26, str. 385].
- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie následnej liečby po BB/CCB a predpoklad, že liečba BB/CCB nepodlieha prerušeniu. Následná línia po BB/CCB na Slovensku predstavuje invazívne možnosti liečby – myektómiu a alkoholovú septálnu abláciu. DR s týmito metódami v modeli neuvažuje nakoľko uvádza, že vykonávanie týchto metód je na Slovensku veľmi zriedkavé a použitie akejkoľvek miery zastúpenia zo zahraničných údajov nezohľadňuje reálnu klinickú prax. Model predložený anglickému NICE zohľadňuje modelovanie následnej liečby po ukončení BB/CCB, kde pacienti prechádzajú na liečbu dizopyramidom následne na chirurgickú redukciu septa (SRT) a napokon do post-operačného stavu po SRT [26, str. 107]. Oslovená klinická odborníčka uvádza, že invazívna liečba sa na Slovensku používa, avšak iba v indikovaných prípadoch u pacientov, ktorí sú symptomatickí napriek medikamentóznej liečbe a spĺňajú kritériá. DR nám poskytol zápis z Advisory Boardu, kde sa zúčastnení odborníci zhodli, že invazívna liečba sa na Slovensku vykonáva zriedkavo (v jednotkách pacientov ročne). Súhlasíme s DR, že použitie miery zastúpenia chirurgickej liečby zo zahraničných údajov by neodpovedalo klinickej praxi na Slovensku. Avšak predpoklad, že pacienti neukončujú liečbu BB/CCB, a nie sú v následnej línii liečeni vôbec taktiež nezodpovedá realite na Slovensku. Z toho dôvodu uvedené predpoklady akceptujeme s neistotou.
- **Akceptujeme** použitie terapeutického mixu BB/CCB ako komparátor. Použitý terapeutický mix predstavuje štandardnú liečbu a bol použitý ako komparátor v hlavnej klinickej štúdii EXPLORER-HCM, ktorá dokazovala účinnosť MAV. Výber komparátora podrobne diskutujeme v časti 3.9.
- **Akceptujeme** variabilné dĺžky cyklov v prvých 30 týždňoch modelovania a dĺžku cyklu 28 dní po uplynutí 30-tich týždňoch modelovania.
- **Akceptujeme** použitie perspektívy platcu zdravotnej starostlivosti, použitie diskontácie 5 % pre náklady aj prínosy, ktorá je v súlade so Slovenskou legislatívou, uplatnenie korekcie na polovicu cyklu a celoživotný časový horizont.

### 5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Rameno MAV + BB/CCB je modelované na základe kombinovaných dát zo štúdií EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE po týždeň 106. Rameno komparátora je modelované na základe dát zo štúdie EXPLORER-HCM po týždeň 46 (začiatok štúdie EXPLORER-LTE a prechodu pacientov na liečbu MAV).

Pri dlhodobom horizonte model využíva pre modelovanie prirodzenej progresie ochorenia externé dáta z publikácie Maron 2016 [28]. DR na základe tejto publikácie aplikuje 4,55 % ročnú mieru progresie medzi každou NYHA triedou v ramene BB/CCB do konca časového horizontu. V ramene MAV + BB/CCB je dlhodobá ročná miera progresie zredukovaná na 0,53 % na základe 30 týždňového sledovania v štúdii EXPLORER-HCM. Detailný opis týchto nastavení uvádzame nižšie v kapitole 5.2.4.

V predložennom FEM pacienti zotrávajú na liečbe intervencie do 30. týždňa. V 30. týždni modelovania sa uplatňujú jednorazové pravidlá ukončenia liečby z dôvodu nedostatočnej odpovede a z dôvodu AE. Miera prerušenia liečby v dôsledku AE (1,36 %) vychádza zo spojených údajov štúdií EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE. Detailný opis týchto nastavení uvádzame v kapitole 5.2.7.

Liečba v ramene BB/CCB nepodlieha ukončeniu – pacienti zostávajú na liečbe až do úmrtia.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie a v kapitole 5.2.4.:

- **Akceptujeme** použitie prechodových pravdepodobností pre rameno MAV + BB/CCB na základe kombinovaných dát zo štúdie EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE po týždeň 106. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie v časti 5.2.4.
- **Neakceptujeme** použitie prechodových pravdepodobností pre rameno BB/CCB zo štúdie EXPLORER-HCM po týždeň 46. Preferujeme použitie prechodových pravdepodobností po týždeň 30. Podrobnú diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.4.

- **Akceptujeme s neistotou** dlhodobú mieru prirodzenej progresie na úrovni 4,55 % pre rameno BB/CCB. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie v kapitole 5.2.4.
- **Neakceptujeme** použitie konštantnej miery ročnej progresie po 106. týždni na úrovni 0,53 % pre rameno MAV + BB/CCB do konca časového horizontu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie v kapitole 5.2.4.
- **Čiastočne akceptujeme** predpoklady uplatnené v modelovaní zotrvania pacientov na liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.7.

### 5.2.3 Populácia

Údaje o pacientoch vo FEM vychádzajú zo štúdie EXPLORER-HCM. Počiatočný vek je nastavený na 59 rokov, model pracuje s podielom mužov (59,4 %) a žien (40,6 %). Zvolený je celožitovný časový horizont (41 rokov). Pacienti vstupujú do modelu zdravotnom stave NYHA II (72,9 % pacientov) alebo NYHA III (27,1 %).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**.

### 5.2.4 Klinická účinnosť

DR modeluje klinickú účinnosť na základe prechodov pacientov medzi NYHA stavmi. Do modelu nevstupujú žiadne iné klinické parametre. Každý NYHA triede sú priradené špecifické hodnoty utilít a mortality. Detailný popis spôsobu modelovania uvádzame v nasledujúcich podkapitolách.

#### Prechodové pravdepodobnosti medzi NYHA stavmi

Zdravotné stavy v modeli zahŕňajú triedy NYHA I až IV a smrť. Všetci pacienti vstupujú do modelu zdravotnom stave NYHA II alebo NYHA III. Model pri prechodoch medzi NYHA stavmi rozlišuje krátkodobé prechodové pravdepodobnosti modelované prostredníctvom priamych klinických dát zo štúdií a dlhodobé prechodové pravdepodobnosti modelované na základe externých dát. V ramene MAV + BB/CCB a ramene BB/CCB sa uplatňuje iný spôsob modelovania.

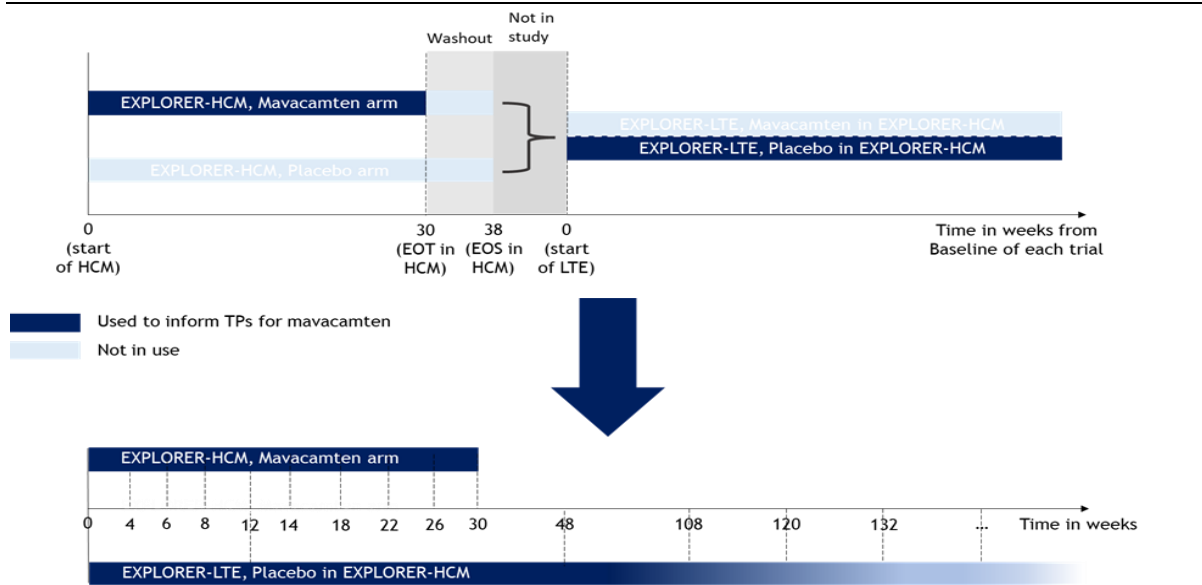
#### 1. Rameno MAV + BB/CCB

DR modeluje krátkodobé prechodové pravdepodobnosti po týždeň 106 na základe kombinovaných klinických dát zo štúdie EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE. Kombinované dáta zahŕňajú:

- Prechodové pravdepodobnosti pacientov, ktorí boli v štúdiu EXPLORER-HCM v ramene MAV + BB/CCB.
- Prechodové pravdepodobnosti pacientov, ktorí začali prvýkrát užívať MAV v štúdiu EXPLORER-LTE – t.j. pacienti, ktorí boli v štúdiu EXPLORER-HCM v ramene BB/CCB a v jednoramennej štúdiu EXPLORER-LTE prešli na liečbu MAV + BB/CCB.

Kombinované dáta z oboch štúdií sú použité do týždňa 12, keďže iba do tohto týždňa sa časové body sledovania z oboch štúdií zhodujú. Po týždni 12 sú prechodové matice prevzaté výlučne zo štúdie EXPLORER-LTE. Schematické znázornenie krátkodobých prechodových pravdepodobností v ramene MAV + BB/CCB zobrazuje obrázok (Obrázok 17).

Obrázok 17: Schematické znázornenie dát pre krátkodobé prechodové pravdepodobnosti v ramene MAV + BB/CCB



[1]

Po týždni 106 sa uplatňujú dlhodobé prechodové pravdepodobnosti. V dlhodobom modelovaní sa trieda NYHA nezlepšuje, no v ramene MAV + BB/CCB je modelovaná pomalšia progresia ochorenia oproti ramenu BB/CCB. Model využíva externé dáta z publikácie Maron 2016 [28] o prirodzenej progresii ochorenia. Podľa týchto dát predstavuje ročná miera prirodzenej progresie u pacientov s oHCM 4,55 % pri prechode do každého horšieho NYHA stavu. V ramene MAV + BB/CCB DR uplatňuje redukciu tejto miery progresie na základe 30-týždňového sledovania v štúdiu EXPLORER-HCM. V štúdiu EXPLORER-HCM sprogredovali v ramene MAV + BB/CCB 11,56 % podiel z pacientov, ktorí sprogredovali v ramene . DR v ramene MAV + BB/CCB preto uplatňuje mieru progresie 0,53 % – vypočítanú ako 11,56 % z prirodzenej progresie 4,55 %. Túto mieru progresie DR aplikuje od týždňa 106 po celý zvyšný časový horizont.

## 2. Rameno BB/CCB

Krátkodobé prechodové pravdepodobnosti v ramene BB/CCB sú modelované po týždeň 46 prostredníctvom klinických dát zo štúdií. Údaje zo štúdie EXPLORER-HCM sú dostupné po týždeň 38. Údaje v týždni 46 pochádzajú z úvodného merania štúdie EXPLORER-LTE, keďže pacienti po ukončení EXPLORER-HCM pokračovali do tejto nadväzujúcej štúdie s priemerným odstupom 8 týždňov.

Po týždni 46 sa uplatňujú dlhodobé prechodové pravdepodobnosti. V dlhodobom modelovaní sa trieda NYHA nezlepšuje. V ramene BB/CCB je uplatnená ročná miera prirodzenej progresie ochorenia na základe vyššie zmiených externých dát [28] na úrovni 4,55 %.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenia **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

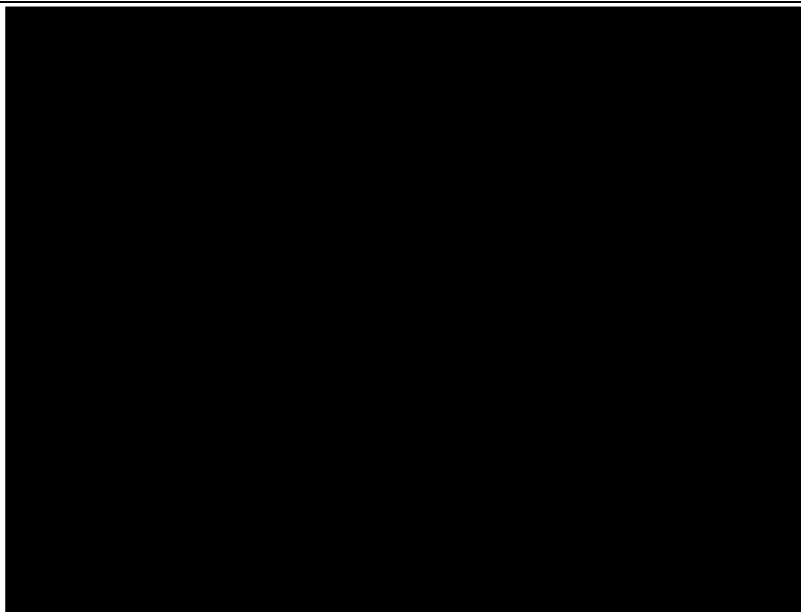
- **Akceptujeme s neistotou** použitie prechodových pravdepodobností pre rameno MAV + BB/CCB na základe kombinovaných dát zo štúdií EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE po týždeň 106.
  - DR vo FER uvádza, že hlavnou výhodou spojeného ramena je vyššia metodologická čistota údajov a väčšia veľkosť vzorky. Väčšia veľkosť vzorky je však zohľadnená len do týždňa 12. Od tohto bodu je zdrojom prechodových pravdepodobností iba štúdia EXPLORER-LTE, ktorá má mierne nižšiu veľkosť vzorky ako samotná štúdia EXPLORER-HCM. Navyše časový bod 106 týždňov dosiahlo iba 45 pacientov.
  - Model umožňuje výber použitia priamych prechodových pravdepodobností iba zo štúdie EXPLORER-HCM po týždeň 30, čo predstavuje konzervatívnejšie nastavenie. Toto nastavenie bolo aplikované v hodnotení NICE.
  - Vzhľadom na to, že model pracuje s predpokladom, že po ukončení použitia priamych údajov zo štúdie už nedochádza k ďalšiemu zlepšeniu NYHA triedy, považujeme za príliš konzervatívne uplatňovať prechodové pravdepodobnosti iba po týždeň 30 na základe EXPLORER-HCM. V štúdiu EXPLORER-LTE bolo pozorované zlepšenie zdravotného stavu až po týždeň 106. Z tohto dôvodu nastavenie akceptujeme. Treba však brať do úvahy, že EXPLORER-LTE je jednoramenná štúdia s

vysokým rizikom skreslenia. Navyše, relatívne nízky počet pacientov na konci sledovania (týždeň 106) zvyšuje neistotu spojenú s dlhodobými výsledkami.

- **Neakceptujeme** použitie redukovanej miery progresie vo výške 0,53 % v ramene intervencie po týždni 106 až do konca časového horizontu. Zpracovali sme postupné vyprchanie účinku liečby.
  - Scenár DR neakceptujeme nakoľko považujeme za príliš optimistické predpokladať, že pacienti budú progredovať rovnako pomaly ako na začiatku liečby po celý zvyšok svojho života.
  - Do modelu sme zapracovali postupné vyprchanie tohto účinku liečby nasledujúcim spôsobom: v priebehu piatich rokov od prechodu na dlhodobé modelovanie sa miera progresie postupne zvyšuje z 0,53 % na úroveň prirodzenej progresie 4,55 %, ktorá je následne aplikovaná po zvyšok časového horizontu. Toto nastavenie považujeme aj v nami preferovanom scenári za neisté, nakoľko chýbajú dlhodobé dáta potvrdzujúce pomalšiu progresiu ochorenia u pacientov užívajúcich MAV. Navyše hodnota 0,53 % je odvodená z krátkodobého 30-týždňového sledovania.
  - Model tiež umožňuje nastaviť rovnakú mieru progresie (4,55 %) pre rameno MAV + BB/CCB ako pre rameno BB/CCB hneď po prechode do dlhodobého modelovania, čo bolo uplatnené v hodnotení NICE. Toto nastavenie však považujeme za príliš konzervatívne. Predpoklad pomalšej progresie ochorenia u pacientov užívajúcich MAV podporila tiež Česká kardiologická spoločnosť v odpovedi na výzvu SÚKL [12].
  - Z uvedených dôvodov preferujeme scenár, ktorý zohľadňuje počiatočný priaznivý účinok MAV, ale aj neistotu spojenú s jeho dlhodobým trvaním. Uvedená zmena, ktorú popisujeme vyššie, má variabilný vplyv na ICUR v dôsledku ďalších zmien aplikovaných v modeli. V ZS DR má zanedbateľný vplyv na ICUR (+ 46 €), avšak po aplikovaní ďalších NIHO preferovaných zmien zvyšuje ICUR v NIHO scenári 1 o 9,6-tisíc €/QALY a v NIHO scenári 2 o 6,9-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie krátkodobých prechodových pravdepodobností v ramene BB/CCB po týždeň 46. Preferujeme použitie dát zo štúdie EXPLORER-HCM po týždeň 30.
  - Štúdia EXPLORER-HCM bola zaslepená do týždňa 30, po ktorom nasledovalo medzi týždňami 30 a 38 obdobie bez liečby (tzv. washout period). Následne, pacienti neboli sledovaní až do začiatku štúdie EXPLORER-LTE. Priemerná dĺžka obdobia medzi ukončením štúdie HCM a začiatkom štúdie LTE bola 59,7 dní, čo zodpovedá približne 8 týždňom (tento čas však varioval v rozmedzí od 3 do 262 dní). Na základe týchto údajov DR v modeli uvádza prechodové pravdepodobnosti po týždeň 46 (30 týždňov štúdie EXPLORER-HCM + 8 týždňov washout period + 8 týždňov priemerný čas medzi štúdiou HCM a LTE). V priloženom technickom reporte DR popisuje, že u pacientov v ramene komparátora došlo v prvých týždňoch zaradenia do štúdie k zlepšeniu NYHA triedy. Avšak po tom, čo pacienti prestali užívať PLA (v týždni 30), došlo u nich k zhoršeniu NYHA triedy. Opísané zmeny v triedach NYHA znázorňuje obrázok nižšie (Obrázok 18). DR argumentuje, že zmeny v triedach NYHA pozorované v štúdii boli spôsobené placebo efektom, keďže hodnotenie klinickej účinnosti prostredníctvom NYHA triedy je čiastočne subjektívne. Aby sa minimalizoval uvedený placebo efekt DR preferuje použitie prechodových pravdepodobností do týždňa 46.
  - Tento spôsob modelovania však neakceptujeme, pretože ho považujeme za potenciálny zdroj skreslenia reálneho účinku liečby MAV. Súhlasíme s DR, že zmeny v triedach NYHA sú ovplyvnené placebo efektom, a to najmä vzhľadom na subjektívnu povahu hodnotenia NYHA triedy. Podobný placebo efekt však môžeme predpokladať aj v ramene MAV + BB/CCB. Dôležité je tiež poznamenať, že prechodové pravdepodobnosti v ramene MAV + BB/CCB vychádzajú najmä z populácie pacientov zaradených v štúdii EXPLORER-LTE, ktorí si boli vedomí toho, že užívajú novú účinnú liečbu, čo môže potenciálne nadhodnocovať účinnosť MAV. Navyše nepovažujeme za správne preberať prechodové pravdepodobnosti odrážajúce obdobie, kedy pacienti neboli vôbec sledovaní. Ako zmieňujeme vyššie, medzi ukončením štúdie EXPLORER-HCM a zaradením pacientov do štúdie EXPLORER-LTE bolo obdobie bez sledovania, ktoré trvalo od 3 do 262 dní. Z uvedených dôvodov preferujeme modelovať rameno BB/CCB na základe priamych klinických dát zo štúdie EXPLORER-HCM po týždeň 30. Uvedená zmena má významný vplyv na ICUR, nakoľko po období kedy sú aplikované priame klinické dáta viac nedochádza k zlepšeniu NYHA triedy ale len postupnej progresii ochorenia. Uvedená zmena zvyšuje ICUR v porovnaní so ZS DR o 24,9-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie ročnej miery progresie v ramene BB/CCB na úrovni 4,55 %. Rovnaká miera progresie bola akceptovaná v hodnotení NICE, avšak EAG ju považuje za vysoko neistú [11]. Dôvodom je, že tento údaj pochádza z jedného zdroja [28], čo znižuje jeho spoľahlivosť a generalizovateľnosť. Napriek tomu však v súčasnosti neexistujú alternatívne zdroje, ktoré by mohli

poskytnúť spoľahlivejšie údaje o prirodzenej progresii oHCM. Z toho dôvodu progresiu ochorenia na úrovni 4,55 % akceptujeme s neistotou.

Obrázok 18: Zmeny v triedach NYHA medzi týždňom 0 až 46



Technický report DR [1]

### Modelovanie mortality

Mortalita nebola v klinických štúdiách sledovaná. DR modeluje mortalitu na základe NYHA zdravotných stavov. Pre pacientov v NYHA I je aplikované riziko úmrtia rovnaké ako pre všeobecnú populáciu, ktoré vychádza z úmrtnostných tabuliek z roku 2022. Pre zvyšné NYHA stavy je mortalita odvodená relatívne – cez pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) aplikované na triedu NYHA I. Hodnoty HR DR preberá zo štúdie [29], v ktorej boli sledovaní pacienti s oHCM zaradení v americkej databáze (Optum Market Clarity database). Hodnoty HR použité v modeli zobrazuje tabuľka (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Hodnoty HR pre modelovanie mortality podľa NYHA

NYHA	Hazard ratio
I	1
II vs I	1,80
III vs I	4,12
IV vs I	10,90

[1]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania mortality ako ho predkladá DR **akceptujeme s neistotou**. Použitie úmrtnostných tabuliek z roku 2022 **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie mortality založené na HR získaných z externej štúdie. Tento prístup bol akceptovaný v hodnoteniach NICE a SÚKL. NICE však zdôrazňuje, že takéto modelovanie mortality je spojené s vysokou mierou neistoty, ktorej hlavné dôvody sú:
  - Nedostatok dôkazov o kauzálnom vzťahu medzi NYHA triedami a mortalitou.
  - Absencia jednoznačných dôkazov, že liečba oHCM priamo znižuje úmrtnosť.
 Napriek týmto neistotám sa komisia NICE zhodla, že tento spôsob modelovania je akceptovateľný pre účely rozhodovania [11]. Treba však zdôrazniť, že zmeny v spôsobe modelovania mortality majú významný vplyv na ICUR. Vzhľadom uvedené aspekty, daný spôsob akceptujeme s významnou neistotou.
- **Neakceptujeme** použitie úmrtnostných tabuliek z roku 2022. Najaktuálnejšie dostupné úmrtnostné tabuľky sú z roku 2023. Tabuľky sme v modeli aktualizovali. Uvedená zmena znižuje ICUR o 67 €/QALY.

## Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli nepredpokladá vyrchanie prínosu MAV. Pre pacientov užívajúcich MAV + BB/CCB DR po celý časový horizont modeluje pomalšiu progresiu ochorenia, ktorá vychádza z 30 týždňového pozorovania v štúdiu EXPLORER-HCM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.4.

### 5.2.5 Údaje o kvalite života

DR modeluje kvalitu života na základe stavov NYHA. Utility použité v ZS DR boli odvodené z výsledkov dotazníka EQ-5D-5L, ktorý bol sledovaný v rôznych časových bodoch počas štúdie EXPLORER-HCM. Údaje o kvalite života boli následne prevedené na EQ-5D-3L. Zníženie utilít z dôvodu AE nebolo aplikované. Z dôvodu nízkeho počtu pacientov, ktorí sprogredovali do štádia NYHA IV pokladá DR utilitu v tomto stave za rovnakú ako v NYHA III. Hodnoty utilít zo štúdie EXPLORER-HCM zobrazuje tabuľka (Tabuľka 15).

V triede NYHA I boli namerané vyššie hodnoty utilít ako populačná norma v UK [30]. DR preto aplikuje korekciu utilít na utilitu všeobecnej populácie v UK vypočítanú podľa Ara a Brazier 2011. Utility sú upravené na populačné normy tak, aby utilita v NYHA I neprevyšovala priemernú kvalitu života v bežnej populácii. Utilita v závažnejších stavoch podľa NYHA je dopočítaná pomerom utilít voči NYHA I z neadjustovanej analýzy [1]. Model zohľadňuje pokles utility s vekom.

Tabuľka 15: Hodnoty utilít použité v modeli

Stav	Utilita (neadjustovaná)	Utilita (adjustovaná)	Zdroj údajov
NYHA I	0,918	■	(EXPLORER-HCM Utility 2021)
NYHA II	0,836	■	
NYHA III	0,710	■	
NYHA IV	0,710	■	Predpoklad rovnakej utility ako NYHA III

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Daný súhrn nastavení pre modelovanie utilít **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie utilít zo štúdie EXPLORER-HCM. Model tiež umožňuje výber použitia utilít zo štúdie EXPLORER-LTE, čo predstavuje z pohľadu nákladovej efektívnosti konzervatívnejšie nastavenie. Nakoľko však považujeme štúdiu EXPLORER-HCM za štúdiu s vyššou kvalitou dôkazu a menším rizikom skreslenia akceptujeme ju ako zdroj utilít. Rovnako ako zdroj utilít štúdiu EXPLORER-HCM akceptoval anglický NICE.
- **Akceptujeme** adjustáciu utilít na základe publikácie Ara Brazier. Adjustácia utilít, ako ju modeluje DR, zohľadňuje prirodzený pokles utility s vekom a je modelovaná tak, aby neprekračovala referenčné hodnoty kvality života pozorované vo všeobecnej populácii, čo je náš preferovaný postup. Z metodologického hľadiska by sme uprednostnili modelovať pokles kvality života po cykloch namiesto po rokoch, ako je aplikované v predložennom modeli. Vzhľadom na predpokladaný nízky vplyv na výsledok sme túto zmenu do modelu nezapracovali.
- **Akceptujeme** zber dát prostredníctvom dotazníka EQ-5D. Dotazník EQ-5D-5L je štandardným nástrojom pre zber údajov o kvalite života. Jeho použitie ako aj prevod na EQ-5D-3L preto akceptujeme.
- **Akceptujeme** nepremietnutie AE do utilít nakoľko utility pochádzajú priamo z klinickej štúdie, čím predpokladáme, že prirodzene zahŕňajú vplyv AE.
- **Akceptujeme** zohľadnenie poklesu utility s vekom.

### 5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR preberá AE aplikované v modeli zo štúdie EXPLORER-HCM zvlášť pre rameno MAV + BB/CCB a zvlášť pre rameno BB/CCB. Výskyt daných AE je následne prekonvertovaný do 4-týždňovej miery výskytu (Tabuľka 16). AE, ktoré nesúviseli s liečbou a tie, ktoré neboli kardiologického pôvodu boli vylúčené.



Tabuľka 16: Výskyt AE zahrnutých v modeli

	MAV + BB/CCB		BB/CCB	
	n	Miera výskytu	n	Miera výskytu
<b>Synkopa</b>	2	0,22%	1	0,10%
<b>Transient ischemic attack (TIA)</b>	0	0,00%	1	0,10%
<b>Kongestívne zlyhanie srdca</b>	0	0,00%	1	0,10%
<b>Vírusová gastroenteritída</b>	0	0,00%	1	0,10%
<b>Infekcia močového traktu</b>	0	0,00%	2	0,21%

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** štúdiu EXPLORER-HCM ako zdroj použitých AE. Je však potrebné poznamenať, že dáta použité v modeli pochádzajú len z krátkeho 30-týždňového sledovania. V štúdiu EXPLORER-LTE bol pre rameno MAV + BB/CCB pozorovaný vyšší výskyt AE. Napriek tomu akceptujeme EXPLORER-HCM ako zdroj, keďže iba z nej sú dostupné komparatívne výsledky.

## 5.2.7 Náklady

### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

#### Rameno MAV + BB/CCB

Pacienti počas prvých 30 týždňov modelovania neukončujú liečbu MAV. V 30. týždni modelovania sa aplikujú jednorazové pravidlá ukončenia liečby z dôvodu nedostatočnej odpovede a z dôvodu AE. Tieto pravidlá sú v ZS DR aplikované nasledovne:

- V 30. týždni ukončia liečbu MAV všetci pacienti, u ktorých nedošlo k zlepšeniu triedy NYHA.
- V 30. týždni ukončí liečbu MAV 1,36 % pacientov v dôsledku AE. Miera prerušenia v dôsledku AE vychádza zo spojených údajov štúdií EXPLORE-HCM a EXPLORER-LTE.

Po 30. týždni ukončujú pacienti liečbu MAV v každom cykle, ak u nich došlo k progresii ochorenia, t.j. k zhoršeniu triedy NYHA. Predpoklady spojené s modelovaním progresie ochorenia podrobne diskutujeme v časti 5.2.4.

Okrem progresie ochorenia, pacienti po 30. týždni tiež ukončujú liečbu MAV z dôvodu AE v miere 2,36 % ročne. Tento údaj DR predpokladá na základe spojených výsledkov štúdií EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE.

Všetci pacienti, ktorí ukončili liečbu MAV ostávajú na monoterapii BB/CCB. Liečba BB/CCB nepodlieha ukončeniu.

#### Rameno BB/CCB

Liečba v ramene BB/CCB nepodlieha ukončeniu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

V súvislosti so zotrvaním pacientov na liečbe navrhujeme dva scenáre. **V NIHO scenári 1 nastavenia DR neakceptujeme. V NIHO scenári 2 nastavenia DR akceptujeme. V oboch NIHO scenároch požadujeme doplnenie IO.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

#### NIHO scenár 1

- **Neakceptujeme** základné nastavenie modelu, v ktorom je aplikované pravidlo ukončenia liečby MAV v 30. týždni u všetkých pacientov bez zlepšenia triedy NYHA. Namiesto toho navrhujeme v 30. týždni aplikovať pravidlo ukončenia liečby len u pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu triedy NYHA v súlade s dlhodobým spôsobom modelovania. Toto nastavenie podmieňujeme doplnením IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke.
  - DR odôvodňuje pôvodné nastavenie tým, že v SPC lieku Camzyos je uvedené: „U pacientov, ktorí nevykazovali žiadnu odpoveď (napr. žiadne zlepšenie symptómov, kvality života, záťažovej kapacity, gradientu LVOT) po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke, treba zvážiť

ukončenie liečby." Toto odporúčanie však explicitne nenariaďuje ukončiť liečbu MAV, ak nedôjde k zlepšeniu zdravotného stavu v zmysle funkčnej triedy NYHA.

- Predpokladáme, že značná časť pacientov bude pokračovať v užívaní MAV po 30. týždni aj v prípade, že sa im NYHA trieda voči východiskovej triede nezlepší. K tejto problematike sa vyjadroval klinický expert NICE, ktorý uvádza, že NYHA trieda je subjektívna a pacient môže pociťovať mierne zlepšenie zdravotného stavu bez toho aby došlo k posunu do vyššej triedy NYHA, čo môže viesť k pokračovaniu liečby. Klinický expert ďalej predpokladá, že nie všetci pacienti budú včas posúdení, čo môže taktiež viesť k pokračovaniu liečby aj u pacientov bez zlepšenia NYHA triedy [26 str. 392]. Keďže pôvodné nastavenie DR predstavuje výrazne optimistickjší scenár z pohľadu výsledku nákladovej efektívnosti, nedodržanie tejto podmienky by malo za následok, že nákladová efektívnosť MAV nebude splnená. Navyše, v štúdiu EXPLORER-LTE, z ktorej model preberá prechodové pravdepodobnosti až do 106. týždňa, nebola táto podmienka aplikovaná. Z týchto dôvodov neakceptujeme pôvodné nastavenie modelu a navrhujeme v 30. týždni ukončiť liečbu MAV iba u pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu triedy NYHA, a to za podmienky, že uvedené bude zahrnuté v IO. DR navrhované IO neobsahuje žiadnu podmienku ukončenia liečby MAV. Uvedená zmena navyšuje ICUR v porovnaní s ZS DR o 10,8-tisíc €/QALY.

## NIHO scenár 2

- **Akceptujeme s podmienkou** základné nastavenie modelu, v ktorom je aplikované pravidlo ukončenia liečby MAV v 30. týždni u všetkých pacientov bez zlepšenia triedy NYHA. Akceptovanie tohto nastavenia podmieňujeme doplnením IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou u pacientov, u ktorých nedôjde k zlepšeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke.

## Oba NIHO scenáre – ostatné nastavenia

- **Akceptujeme** predpoklad, že pacienti v ramene MAV + BB/CCB neukončujú liečbu počas prvých 30 týždňov modelovania nakoľko v štúdiu EXPLORER-HCM bola nízka miera ukončenia liečby. Podľa odborníkov však možno v reálnej klinickej praxi, očakávať vyššiu mieru ukončenia liečby.
- **Akceptujeme** v ramene MAV + BB/CCB modelovanie ukončenia liečby v dôsledku AE v miere 1,36 % v týždni 30 a následne v miere 2,36 % ročne, ktorá vychádza zo štúdiu EXPLORER-HCM a EXPLORER-LTE.
- **Akceptujeme** v ramene MAV + BB/CCB podmienku ukončenia liečby po týždni 30 pokiaľ dôjde k zhoršeniu NYHA triedy. Predpokladáme, že v bežnej klinickej praxi by lekári v takýchto prípadoch ukončili liečbu MAV z dôvodu nedostatočnej terapeutickej odpovede, hoci táto podmienka nie je explicitne uvedená v IO ani v SPC.
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad, že liečba BB/CCB nepodlieha prerušeniu. Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.2.1.

## Náklady na intervenciu a komparátory

DR navrhuje rovnakú úhradu pre všetky dostupné balenia MAV. Denné náklady na pacienta sú tým pádom rovnaké bez ohľadu na zvolené dávkovanie. Dĺžka cyklu v dlhodobom modelovaní sa zhoduje s veľkosťou balenia – 28 tabliet. DR aplikuje relatívnu intenzitu dávky pre rameno intervencie vo výške 98,64% v súlade s výsledkami štúdie EXPLORER-HCM. Dávkovanie a náklady na MAV sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 17). MAV je uvažovaný ako doplnková terapia k BB/CCB. Ku každému cyklu MAV sú pripočítané náklady na BB/CCB v rovnakej výške ako v ramene komparátora.

Tabuľka 17: Náklady na MAV

ATC	Názov	Cesta podania	Veľkosť balenia	Dávka	ÚZP	Dávkovanie
C01EB24	Camzyos	p.o.	28	2,5 mg	1 578,44 €	1x denne
C01EB24	Camzyos	p.o.	28	5 mg	1 578,44 €	1x denne
C01EB24	Camzyos	p.o.	28	10 mg	1 578,44 €	1x denne
C01EB24	Camzyos	p.o.	28	15 mg	1 578,44 €	1x denne

[1]

Náklady na liečbu v ramene komparátora DR počíta na základe údajov zo zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 01.08.2024. DR používa v modelovaní najviac predpisované alternatívy BB a CCB podľa dát NCZI. Spomedzi BB je to Metoprolol (Betaloc ZOK 100 mg p.o. s predĺženým uvoľňovaním) a spomedzi CCB Verapamil (Isoptin 240 mg). Dávkovanie a úhrada za jednotlivé liečivá sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 18). Model počíta s percentuálnym zastúpením užívania BB a CCB na základe výsledkov štúdie EXPLORER-HCM, kde podiel pacientov na liečbe BB bol 81,8 % a na liečbe CCB 18,2 %. Náklad na cyklus BB/CCB je vypočítaný ako vážený priemer a predstavuje 4,95 €.

Tabuľka 18: Náklady v ramene BB/CCB

ATC	Názov	Cesta podania	Veľkosť balenia	Dávka	ÚZP	Dávkovanie	Náklady na 28 dní
C07AB02	Metoprolol Betaloc ZOK 100 mg	p.o.	28	200 mg	2,50 €	1 x denne	5,00 €
C08DA01	Verapamil Isoptin 240 mg	p.o.	30	240 mg	5,04 €	1x denne	4,70 €

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### Náklady na nežiaduce udalosti

DR pre určenie nákladov na AE aplikoval relatívnu váhu z DRG skupiny a priemernú základnú sadzbu nemocníc 3 264 € pre rok 2024. Náklady na AE zahrnuté v modeli zobrazuje tabuľka (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Náklady na AE zahrnuté v modeli

	Náklad/udalosť
<b>Synkopa</b>	1 573 €
<b>Transient ischemic attack (TIA)</b>	2 089 €
<b>Kongestívne zlyhanie srdca</b>	2 741 €
<b>Vírusová gastroenteritída</b>	1 444 €
<b>Infekcia močového traktu</b>	2 448 €

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** výpočet nákladov za AE s využitím základnej sadzby a relatívnych váh DRG pre rok 2024.

### Náklady na následnú liečbu

Pacienti po ukončení liečby MAV zostávajú na monoterapii BB/CCB. Pacienti v ramene BB/CCB neukončujú liečbu, následná liečba po BB/CCB nie je v ZS DR uvažovaná.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.2.1. Model obsahoval drobnú technickú chybu – v dvoch cykloch sa započítavali náklady na AE pri následnej liečbe. Túto chybu sme opravili. Táto úprava mala zanedbateľný vplyv na výsledok.

### Korekcia na polovicu cyklu

Korekcia na polovicu cyklu bola vo FEM aplikovaná pri modelovaní prínosov aj nákladov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**.

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V modeli sa neuvažuje s nákladmi za nespotrebované balenia. DR vo FER uvádza, že keďže sa liečba dávkuje denne a pre každé dávkovanie existuje samostatné 28-dňové balenie s príslušnou silou, nedochádza k odpadu nespotrebovaných liekov.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. V súlade so štandardným postupom NIHO by sme preferovali zahrnúť náklady na polovicu nespotrebovaného balenia v oboch ramenách, avšak daná zmena by mala zanedbateľný vplyv na výsledok.

## Ostatné náklady

### Náklady na vyšetrenie CYP2C19 genotypu

Pred liečbou MAV je potrebné otestovanie genotypu CYP2C19, ktoré nie je v súčasnosti hrazené. DR predpokladá, že testovanie bude v čase kategorizácie hrazené z verejného poistenia. Pre každého pacienta v ramene MAV je zohľadnený jednorazový náklad na testovanie vo výške 100,60 €.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zahrnutie nákladov na testovanie genotypu u pacientov v ramene MAV **akceptujeme s neistotou**. Nie je zrejmé, ako DR odvodil náklady na testovanie, keďže aktuálne podľa jeho vyjadrenia nie je toto testovanie hrazené.

### Monitoring súvisiaci s liečbou

V zmysle SPC je nevyhnutný pravidelný monitoring LVEF u pacienta liečeného MAV. DR modeluje v prvom roku navýšenie monitoringu v ramene MAV + BB/CCB oproti ramenu BB/CCB. V prvom roku je v ramene MAV + BB/CCB v ZS navýšená ročná miera cieľného vyšetrenia kardiológom a echokardiografického vyšetrenia. Pre každú NYHA triedu predstavuje frekvencia týchto výkonov 6 oproti 2 v ramene BB/CCB. Po prvom roku je monitoring súvisiaci s liečbou rovnaký pre obe ramená – 2 echokardiografické vyšetrenia a 2 cieľné vyšetrenia kardiológom ročne.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** navýšenie monitoringu v ramene MAV + BB/CCB v prvom roku tak, ako ho modeluje DR.

**Neakceptujeme** nemodelovanie navýšenia monitoringu po prvom roku v ramene MAV + BB/CCB. Monitoring sme navýšili tak, aby predstavoval v ramene MAV + BB/CCB 4 echokardiografické vyšetrenia a 4 cieľné vyšetrenia kardiológom ročne. V zmysle SPC sa majú pacienti po dosiahnutí individuálnej udržiavacej dávky vyšetriť každých 12 týždňov, čo zodpovedá 4 návštevám ročne. Táto zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR – spôsobuje navýšenie o 211 €/QALY.

### Náklady na zdravotnú starostlivosť

DR modeluje náklady na zdravotnú starostlivosť podľa funkčných tried NYHA, pričom každej triede priraduje odlišné náklady. Tieto rozdiely v nákladoch vyplývajú z variabilnej frekvencie zdravotných výkonov a hospitalizácií pre jednotlivé triedy. Typ výkonov/hospitalizácií a ich jednotkové náklady zostávajú konzistentné pre všetky triedy NYHA. Náklady vychádzajú z databázy jednotkových nákladov.

Pôvodným zdrojom použitej frekvencie je elicitačná štúdia z UK cieľná na kardiológov starajúcich sa o pacientov s oHCM [31]. DR uvádza, že tieto frekvencie boli následne validované slovenskými odborníkmi v rámci Advisory Boardu, pričom boli upravené:

- Frekvencie ambulantných vyšetrení kardiológom na dvakrát ročne.
- Vyšetrenie všeobecným lekárom na raz ročne.
- ECHO vyšetrenie na dvakrát ročne, a to bez ohľadu na triedu NYHA pacienta.
- Do modelu bolo zahrnuté vyšetrenie Holterovým EKG s frekvenciou dvakrát ročne pre všetkých pacientov.
- Boli navýšené frekvencie hospitalizácií pre NYHA triedu II, III a IV.

Jednotlivé zdravotné výkony/hospitalizácie, ich frekvencie a jednotkové náklady použité v modeli zobrazuje tabuľka (Tabuľka 20). Výsledné ročné a mesačné náklady vyčíslené na triedy NYHA zobrazuje tabuľka (Tabuľka 21).

Náklady pri ukončení života sú v modeli vyčíslené na 1870,74 €.

Tabuľka 20: Frekvencia výkonov/hospitalizácií zdravotnej starostlivosti a jednotkové náklady

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Jednotková cena
<b>Zdravotná starostlivosť</b>					
Ambulantné vyšetrenie - kardiológ	2,00	2,00	2,00	2,00	11,06 €
Ambulantné vyšetrenie - VLD	1,00	1,00	1,00	1,00	7,40 €
Hospitalizácia - plánovaná	0,00	0,16	2,52	4,04	2 895,85 €
Hospitalizácia - akútne	0,00	0,02	1,7	4,17	2 895,85 €
Urgentný príjem - vyšetrenie	0,26	0,41	1,56	2,56	11,90 €
Hospitalizácia - koronárna jednotka	0,00	0,14	0,88	0,85	2 895,85 €
<b>Vyšetrenia</b>					
ECHO vyšetrenie	2,00	2,00	2,00	2,00	23,58 €
EKG	0,73	2,00	2,13	3,13	4,57 €
Holter EKG	0,10	0,13	0,34	0,29	22,05 €
CMRI	0,19	0,21	0,25	0,14	137,02 €
CPET	0,26	0,36	0,91	1,63	31,28 €
BNP a NT-proBNP	0,13	0,25	0,61	1,26	45,06 €
Troponin T a troponín I	2,00	2,00	2,00	2,00	30,84 €
Holter EKG	2,00	2,00	2,00	2,00	22,05 €
Implantácia defibrilátora	0,003	0,008	0,015	0,034	21 146,93 €
Implantácia kardiostimulátora	0,000	0,001	0,006	0,016	6 492,09 €

[1]

Tabuľka 21: Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa NYHA

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>Ročné náklady</b>	253 €	1 332 €	15 425 €	27 450 €
<b>Náklady na cyklus</b>	19 €	102 €	1 183 €	2 104 €

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** spôsob modelovania nákladov na zdravotnú starostlivosť v zmysle tried NYHA.
- **Akceptujeme** databázu jednotkových nákladov ako zdroj pre nacenenie zdravotných výkonov a hospitalizácií.
- **Neakceptujeme** použité ročné frekvencie hospitalizácií pre NYHA II, III a IV.
  - DR používa pre dané NYHA stavy takmer štvornásobne vyššie ročné frekvencie hospitalizácií v porovnaní s hodnotami zistenými v pôvodnej UK štúdii [31] (Tabuľka 22). Napríklad pre pacienta v NYHA IV to znamená, že by bol ročne hospitalizovaný v priemere 9-krát a 2,5-krát vyšetrený na urgentnom príjme. DR vo FER uvádza, že v rámci Advisory Boardu bolo konštatované, že miera hospitalizácií je na Slovensku vyššia ako v UK, a čísla boli upravené tak, aby vyjadrovali špecifickú situáciu na Slovensku. DR sme e-mailom požiadali o predloženie konkrétnych dát z Advisory Boardu. DR nám poskytol celý výpis z Advisory Boardu, kde je konštatované, že frekvencie výkonov a hospitalizácií boli mierne pozmenené, avšak konkrétne hodnoty frekvencií výpis z Advisory Boardu neobsahuje.
  - SÚKL vo svojom hodnotení žiadal o validáciu frekvencií výkonov/hospitalizácií rovnakým spôsobom Českú kardiologickú spoločnosť (ČKS), ktorá ponechala mieru hospitalizácií totožnú s hodnotami UK.
  - V tejto veci sme následne oslovili klinickú odborníčku, ktorá sa zúčastnila Advisory Boardu. Tá nám frekvencie použité DR v modelovaní nepotvrdila, pričom považuje klinickú prax na Slovensku skôr bližšiu k hodnotám ČR ako tým, ktoré boli použité v modelovaní.

- Vzhľadom na uvedené sme frekvencie hospitalizácií pozmenili tak, aby predstavovali priemer medzi hodnotami DR a hodnotami použitými v ČR. Aj pri tejto zmene však považujeme dané nastavenie za neisté a skôr optimistickejšie, nakoľko nie sú dostupné dáta, ktoré by tieto frekvencie dokazovali. NIHO preferované hodnoty frekvencií hospitalizácií a náklady na NYHA stavy uvádzajú tabuľky nižšie (Tabuľka 23 a Tabuľka 24). Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 5-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** frekvencie ostatných výkonov tak, ako ich modeluje DR.

Tabuľka 22: Frekvencie hospitalizácií v ZS DR

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Jednotková cena
<b>Zdravotná starostlivosť</b>					
Hospitalizácia - plánovaná	0	0,16	2,52	4,04	2 895,85 €
Hospitalizácia - akútne	0	0,02	1,7	4,17	2 895,85 €

[31]

Tabuľka 23: Frekvencie hospitalizácií upravené podľa NIHO

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Jednotková cena
<b>Zdravotná starostlivosť</b>					
Hospitalizácia - plánovaná	0,00	<b>0,10</b>	<b>1,58</b>	<b>2,53</b>	2 895,85 €
Hospitalizácia - akútne	0,00	<b>0,01</b>	<b>1,28</b>	<b>2,78</b>	2 895,85 €

NIHO úprava podľa [1] a [31]

Tabuľka 24: Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa NYHA stavov upravené podľa NIHO

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>Ročné náklady</b>	250 €	1 120 €	11 435 €	18 965 €
<b>Náklady na cyklus</b>	19 €	86 €	877 €	1 454 €

NIHO úprava podľa [1] a [31]

## 5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

### Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzability.

## 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Disagregované výsledky vo FER obsahujú mierne odlišné údaje ako disagregované výsledky v modeli. Celkové hodnoty ICUR sú zhodné. Za výsledok základného scenára DR považujeme hodnoty uvedené v modeli (Tabuľka 25). MAV je v základnom scenári DR pri požadovanej úhrade vo výške 1578,44 € nákladovo efektívny. Pri základnom nastavení DR dosahuje MAV v kombinácii s BB/CCB ICUR vo výške 55,4-tisíc €/QALY pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY.

Tabuľka 25: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	MAV + BB/CCB	BB/CCB
<b>Roky života (nediskontované)</b>		
NYHA I	6,96	1,08
NYHA II	6,73	7,90
NYHA III	1,99	3,66
NYHA IV	0,27	0,53
<b>spolu</b>	<b>15,94</b>	<b>13,17</b>
<b>QALY</b>		
NYHA I	3,47	0,60
NYHA II	3,38	4,11
NYHA III	0,80	1,56
NYHA IV	0,10	0,21
<b>spolu</b>	<b>7,76</b>	<b>6,48</b>
<b>Náklady (€)</b>		
<b>Náklady na liečbu</b>	<b>95 729</b>	<b>594</b>
MAV + BB/CCB	95 355	0
BB/CCB monotherapy	373	594
<b>Monitorovanie liečby</b>	<b>108</b>	<b>0</b>
NYHA I	53	0
NYHA II	47	0
NYHA III	8	0
NYHA IV	0	0
Testovanie genotypu	96	0
<b>Náklady na zdravotné stavy</b>	<b>31 885</b>	<b>55 734</b>
NYHA I	1 106	190
NYHA II	6 168	7 465
NYHA III	20 011	38 836
NYHA IV	4 600	9 243
<b>Náklady na AE</b>	<b>1 213</b>	<b>1 598</b>
<b>Terminálna starostlivosť</b>	<b>955</b>	<b>1 069</b>
<b>Spolu</b>	<b>129 985</b>	<b>58 996</b>
<b>MAV + BB/CCB vs. BB/CCB</b>		
Inkrementálne QALY	-	<b>1,28</b>
Inkrementálne náklady (€)	-	<b>70 989</b>
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>55 543</b>
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 952

[1]

### 5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 0. V zátvorkách uvádzame vplyv na ICUR v prípade vypnutia konkrétnej zmeny v NIHO nastavení. Ako popisujeme v časti 5.2.7, navrhujeme dva scenáre v NIHO nastavení. Vykonané NIHO zmeny majú rôzny vplyv na výsledok v závislosti od zvoleného scenára.

#### NIHO scenár 1:

- Zmena nastavenia prechodových pravdepodobností ramena BB/CCB po týždeň 30 ( -23,7-tisíc €/QALY)
- Zapracovanie vyprchania efektu MAV ( -9,6-tisíc €/QALY)
- Ukončenie liečby v týždni 30 iba u pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu NYHA ( -6,2-tisíc €/QALY)
- Zmena frekvencie hospitalizácií (-5,7-tisíc €/QALY)

#### NIHO scenár 2:

- Zmena nastavenia prechodových pravdepodobností ramena BB/CCB po týždeň 30 ( -31,7-tisíc €/QALY)
- Zapracovanie vyprchania efektu MAV ( -6,9-tisíc €/QALY)
- Zmena frekvencie hospitalizácií (-6,0-tisíc €/QALY)

### 5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

#### NIHO scenár 1

Nižšie uvádzame výsledky v NIHO preferovanom nastavení v NIHO scenári 1 (Tabuľka 26). V uvedenom NIHO nastavení dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 99,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

**Aby bol liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za každé balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €.**

Tabuľka 26: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení – scenár 1

Výsledky	MAV + BB/CCB	BB/CCB
<b>Roky života (nediskontované)</b>		
NYHA I	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■
NYHA IV	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>QALY</b>		
NYHA I	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■
NYHA IV	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>Náklady (€)</b>		
<b>Náklady na liečbu</b>		
MAV + BB/CCB	■■■	■■■
BB/CCB monotherapy	■■■	■■■
<b>Monitorovanie liečby</b>		
NYHA I	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■
NYHA IV	■■■	■■■
Testovanie genotypu	■■■	■■■
<b>Náklady na zdravotné stavy</b>		
NYHA I	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■



NYHA IV	■	■
<b>Náklady na AE</b>	■	■
<b>Terminálna starostlivosť</b>	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>MAV + BB/CCB vs.</b>		<b>BB/CCB</b>
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>99 292</b>
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 952

[NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

## NIHO scenár 2

Nižšie uvádzame výsledky v NIHO preferovanom nastavení v NIHO scenári 2 (Tabuľka 27). V uvedenom NIHO nastavení dosahuje MAV + BB/CCB ICUR voči BB/CCB vo výške 93,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,95-tisíc €/QALY. MAV + BB/CCB dosahuje klinický prínos voči BB/CCB ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

**Aby bol liek Camzyos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za každé balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 1 578,4 €.** Požadovaná úhrada DR je zároveň aj maximálnou cenou vo verejnej lekárni.

Tabuľka 27: Výsledky farmako-ekonomického modelovania v NIHO preferovanom nastavení – scenár 2

Výsledky	MAV + BB/CCB	BB/CCB
<b>Roky života (nediskontované)</b>		
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>QALY</b>		
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Náklady (€)</b>		
<b>Náklady na liečbu</b>	■	■
MAV + BB/CCB	■	■
BB/CCB monotherapy	■	■
<b>Monitorovanie liečby</b>	■	■
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■
Testovanie genotypu	■	■
<b>Náklady na zdravotné stavy</b>	■	■
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■

Náklady na AE	■	■
Terminálna starostlivosť	■	■
spolu	■	■
<b>MAV + BB/CCB</b>		<b>vs. BB/CCB</b>
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>93 045</b>
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 952

[NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

#### 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 28: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
<b>Vysoká</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme pri oboch NIHO scenároch za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3). Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

- **Modelovanie mortality založené na HR získaných z externej štúdie.** Chýba dostatok dôkazov o kauzálnom vzťahu medzi NYHA triedami a mortalitou. Absentujú jednoznačné dôkazy, že liečba oHCM priamo znižuje úmrtnosť.
- **Použitie prechodových pravdepodobností po týždeň 106 na základe spojených údajov zo štúdie Explorer-HCM a Explorer-LTE.** Explorer-LTE, ktorá v uvedenom nastavení predstavuje hlavný zdroj dát je jednoramenná štúdia s vysokým rizikom skreslenia.
- **Použitie NYHA tried na definovanie zdravotných stavov v modeli.** Rozlíšenie medzi NYHA triedami je čiastočne subjektívne.
- **Modelovanie pomalšej progresie u pacientov v ramene MAV + BB/CCB po dobu piatich rokov od prechodu do dlhodobej časti modelovania (po týždni 106)** oproti ramenu BB/CCB. Toto nastavenie je preferovaným nastavením NIHO, avšak vzhľadom na chýbajúce dlhodobé dáta potvrdzujúce pomalšiu progresiu ochorenia u pacientov užívajúcich MAV ho považujeme za neisté.
- **Použitie dlhodobej miery progresie na úrovni 4,55 % pre rameno BB/CCB.** Absentujú štúdie, ktoré popisujú prirodzenú progresiu ochorenia u pacientov s oHCM. Údaj 4,55 % pochádza z jedného zdroja, preto je jeho použitie neisté.
- **Frekvencie hospitalizácií pre NYHA zdravotné stavy II, III, IV.** V základnom scenári DR boli frekvencie na hospitalizácie výrazne navýšené oproti štúdii z ktorej vychádzali a oproti frekvenciám, ktoré boli uplatnené v hodnotení SÚKL. DR nepredložil dôkaz podporujúci jeho predpoklad. Frekvencie sme nastavili na priemer medzi predpokladom DR a frekvenciami použitými v ČR. Nakoľko však tento odhad nie je podložený dôkazom považujeme ho aj v nami preferovanom nastavení za neistý.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

V prípade použitia nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 1** odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške █████ €. Ide o prípad, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad lieku Camzyos v tomto scenári odhadujeme vo výške █████ €.

V prípade použitia nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 2** odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške █████ €. Ide o prípad, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad zaradenia lieku Camzyos v tomto scenári odhadujeme vo výške █████ €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajoch a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model, BIM) na roky 2025 až 2030, pričom predpokladá kategorizáciu lieku Camzyos od 01.10.2025.

Analýza dopadu na rozpočet vychádza z porovnania nákladov na liečbu MAV + BB/CCB s nákladmi na nahrádzanú liečbu BB/CCB. Dopad na rozpočet a výpočet sumy úhrad je modelovaný v 28-dňových cykloch v súlade s veľkosťou balenia lieku Camzyos. V každom cykle ukončujú pacienti liečbu podľa predpokladaného zotrvania na liečbe. DR v BIM modeluje zotrvanie na liečbe pomocou konštantnej ročnej miery ukončenia liečby z akýchkoľvek dôvodov vo výške 20 % ročne, pričom uvádza, že na tejto miere sa zhodli slovenskí odborníci v rámci Advisory boardu. DR predpokladá, že v reálnej klinickej praxi je adherencia pacientov k liečbe nižšia ako v klinickej štúdii a pacienti nepokračujú v liečbe z rôznych dôvodov – nielen závažné NÚ, nedosiahnutie odpovede, či strata účinnosti. Miera ukončenia 20% nahrádza v modelovaní všetky dôvody ukončenia liečby. DR aplikuje rovnakú mieru ukončenia liečby pre obe ramená [1].

Náklady na lieky v BIM predstavujú na jeden 28-dňový cyklus liečby MAV 1578,44 € a na jeden cyklus liečby BB/CCB 9,70 €. V ramene s MAV sú náklady na BB/CCB v rovnakej výške.

#### Odvodenie cieľovej populácie podľa DR

DR pri odvodení celkovej populácie pacientov vychádza z údajov o populácii SR za rok 2023 a hodnoty prevalencie HCM prevzatej z literatúry. Na základe odbornej literatúry, predpokladov ČKS a záverov Advisory Boardu DR aplikuje na týchto pacientov nasledujúce predpoklady: 30 % z prevalentných pacientov je symptomatických (n = 2900), 65 % zo symptomatických pacientov má obštrukčnú formu HCM (n = 1885), u 2/3 pacientov je nedostatočná účinnosť BB a CCB (n = 1257), 60 % z týchto pacientov je v triede NYHA 2 a 3 (n = 754), čo predstavuje potenciál pre liečbu MAV. DR uvádza, že z týchto pacientov je vhodných na liečbu MAV iba 64 % (n = 483). DR následne na týchto pacientov aplikuje penetráciu od hodnoty 35 % v prvom roku po hodnotu 79 % v piatom roku.

Incidentných pacientov DR počíta na základe priemernej hodnoty získaných rokov života pacientov v ramene MAV + BB/CCB, ktorá je prevzatá z FEM (16 rokov) ako  $483 / 16 = 30$  novodiagnostikovaných pacientov ročne. DR následne na týchto pacientov aplikuje penetráciu 20 % v každom roku.

Zhrnutie výpočtu veľkosti cieľovej populácie podľa DR zobrazuje Tabuľka 29. Odhadované počty pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia zobrazuje Tabuľka 30.

Tabuľka 29: Výpočet veľkosti cieľovej populácie podľa DR

Riadok	Pacienti	Počet	Podiel	Zdroj
1	Prevalentní pacienti HCM	9 668	0,22 % všeobecnej populácie	[6]
2	Symptomatickí pacienti HCM	2 900	30 % z riadku 1	ČKS na žiadosť SÚKL, Závěry AB
3	Pacienti s oHCM	1 885	65 % z riadku 2	[32]
4	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na BB/CCB	1 257	2/3 z riadku 3	ČKS na žiadosť SÚKL
5	Pacienti v NYHA II a NYHA III	754	60 % z riadku 4	Závěry AB
6	Pacienti vhodní na liečbu MAV	483	64 % z riadku 5	Závěry AB

ČKS = Česká kardiologická společnost, AB = Advisory board z 12.06.2024

[NIHO spracovanie na základe FER 1]

Tabuľka 30: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	483				
Penetrácia PSVL	35 %	51 %	63 %	73 %	79 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu z ramena PSVL	169	78	59	44	33
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	30	30	30	30	30
Počet pacientov začínajúcich liečbu z ramena PBVL	20%	20%	20%	20%	20%
Počet nezaliečených pacientov (súčet PBVL po odpočítaní už liečených pacientov z PBVL)	30	54	74	89	101
PBVL vrátane penetrácie	6	11	15	18	20
<b>Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu MAV</b>	<b>175</b>	<b>89</b>	<b>74</b>	<b>62</b>	<b>53</b>

[NIHO spracovanie na základe BIM, ktorý bol dodaný DR]

## 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR predpokladá zaradenie lieku Camzyos do ZKL od 01.10.2025. Za najskorší možný termín zaradenia lieku Camzyos do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme 01.04.2025. Túto zmenu sme vykonali už v základnom scenári DR pre jednoduchšie porovnanie výsledkov modelovania.

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, vstup do ZKL upravený na 04/2025

Kalendárne roky	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Počet pacientov začínajúcich liečbu	134	115	78	65	56	16
Pokračujúci pacienti z predchádzajúcich rokov	0	122	199	228	240	242
<b>Celkový počet pacientov</b>	<b>134</b>	<b>237</b>	<b>277</b>	<b>293</b>	<b>296</b>	<b>258</b>
Camzyos (mavakamten) - Suma úhrad	1 107 017 €	3 623 609 €	4 521 641 €	4 929 163 €	5 054 092 €	5 087 718 €
Camzyos + BB/CCB	1 113 820 €	3 645 877 €	4 549 428 €	4 959 454 €	5 085 151 €	5 118 984 €
BB/CCB	6 803 €	22 268 €	27 787 €	30 291 €	31 059 €	31 266 €
<b>Dopad na rozpočet</b>	<b>1 107 017 €</b>	<b>3 623 609 €</b>	<b>4 521 641 €</b>	<b>4 929 163 €</b>	<b>5 054 092 €</b>	<b>5 087 718 €</b>

[1]

Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia,

Plávajúce roky	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	188	89	73
Pokračujúci pacienti z predchádzajúcich rokov	0	166	212
Celkový unikátny počet pacientov	<b>188</b>	<b>255</b>	<b>285</b>
Camzyos (mavakamten) - Suma úhrad	2 067 407 €	3 991 432 €	4 684 730 €
Camzyos + BB/CCB	2 080 111 €	4 015 961 €	4 713 519 €
BB/CCB	12 705 €	24 529 €	28 789 €
<b>Dopad na rozpočet</b>	<b>2 067 407 €</b>	<b>3 991 432 €</b>	<b>4 684 730 €</b>

[1]

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

#### Odvodenie cieľovej populácie podľa DR

**Neakceptujeme** údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** údaj o prevalencii pacientov na úrovni 0,22 %. Prevalenciu sme upravili na 0,2 %. Predpokladáme, že v modeli nastala chyba, nakoľko v citovanej publikácii [6] je popisovaná prevalencia na úrovni 0,2 %. Toto číslo bolo použité aj pri výpočtoch v hodnotení SÚKL.
  - Aj po tejto úprave však považujeme použitý údaj o prevalencii za vysoko neistý. V odbornej literatúre je prevalencia HCM na úrovni 0,2 % najčastejšie citovaná, avšak nie je jasné, nakoľko bude v skutočnosti odrážať realitu na Slovensku.
  - DR ako zdroj uvedenej prevalencie cituje publikáciu Brtko 2008 [6]. Pôvodným zdrojom uvedenej prevalencie, je však publikácia Maron z roku 1995, do ktorej boli zaradení mladí dospelí pacienti (23-35 rokov) z rôznych častí sveta [33]. Domnievame sa že výsledky z tejto štúdie nie sú reprezentatívne pre súčasnú populáciu na Slovensku. Samotná publikácia poukazuje na limitácie zisteného údaju.
  - Anglický NICE vo svojom hodnotení použil výrazne nižšiu mieru prevalencie – 0,11 % – na základe inej štúdie publikovanej v roku 2021, do ktorej boli zaradení pacienti odrážajúci populáciu v UK [34]. Táto štúdia zároveň upozorňuje na významné limitácie často citovaného údaju 0,2 %. Konkrétne poukazuje na to, že štúdie, z ktorých tento údaj pochádza, mali obmedzené vekové rozpätie pre niektoré skúmané kohorty a vylučovali jedincov s hypertenziou bez ohľadu na jej závažnosť, čo mohlo viesť k skresleniu výsledkov.
  - Nakoľko nie sú dostupné dáta odrážajúce situáciu na Slovensku a miera prevalencie HCM 0,2 % je všeobecne najčastejšie popisovaná, tento údaj akceptujeme s významnou neistotou. Upozorňujeme na to, že keby sme údaj o prevalencii použili na základe anglického NICE výsledná populácia pacientov vhodná na liečbu MAV by bola takmer o polovicu nižšia.
- **Akceptujeme** predpoklad, že 30 % pacientov, ktorí majú HCM je symptomatických. DR tento údaj prevzal z odpovede ČKS na žiadosť SÚKL. Tento predpoklad taktiež potvrdili slovenskí odborníci v rámci Advisory Boardu. NICE pri výpočte cieľovej populácie používa iný údaj – % diagnostikovaných pacientov na úrovni 24 %. Toto percento v sebe zahŕňa pacientov, ktorí sú symptomatickí a zároveň správne diagnostikovaní. DR vo FER poukazuje na fakt, že na Slovensku je nedostatočná diagnostika oHCM. Tento aspekt zohľadňujeme v použitej penetrácii.
- **Akceptujeme** predpoklad, že 65 % zo symptomatických pacientov má obštrukčnú formu HCM. Rovnaký predpoklad bol použitý v hodnoteniach NICE a SÚKL.
- **Akceptujeme** predpoklad DR, že u 2/3 pacientov je nedostatočná účinnosť BB a CCB. Avšak, IO navrhované DR neobsahuje podmienku, že MAV má byť hrazený iba pre pacientov s nedostatočnou odpoveďou na BB/CCB. Odporúčame v IO špecifikovať, že MAV sa má užívať u pacientov, u ktorých

predchádzajúca štandardná liečba nebola dostatočne účinná. NIHO navrhovanú zmenu IO diskutujeme v časti 3.8.

- **Akceptujeme** predpoklad, že 60 % z pacientov na ktorých sa vzťahujú kritéria vyššie je v triede NYHA 2 a 3. Na tomto percente sa zhodli odborníci na Slovensku v rámci Advisory Boardu. V zahraničných hodnoteniach bol tento údaj vyšší, v anglickom NICE predstavoval 78 % a v hodnotení SÚKL 66 %.
- **Neakceptujeme** zredukovanie vhodných pacientov na liečbu MAV na 64 % ako to uvádza DR. Vhodní pacienti na liečbu MAV sú všetci pacienti, ktorí spĺňajú IO. Redukcia pacientov na 64 % vychádza z názoru odborníkov, ktorí sa tak zhodli v rámci Advisory Boardu. Podľa nich bude pacientov skutočne liečených MAV menej než tých, ktorí spĺňajú IO. Je to najmä z dôvodu, že celkový počet pacientov, ktorí sa dostanú k liečbe, je limitovaný viacerými faktormi ako napríklad obmedzenie liečby len na kardiologické centrá, potreba dostatočnej diagnostiky ochorenia a možné liekové interakcie. Máme za to, že tieto kritéria by mali byť zohľadnené v miere penetrácie.
- **Neakceptujeme** výpočet incidentných pacientov podľa DR. Keďže údaje o incidencii nie sú priamo publikované, súhlasíme so zvoleným spôsobom výpočtu, ktorý vychádza z prevalentných pacientov a predpokladu získaných rokov života na základe farmako-ekonomického modelovania. DR však počíta incidenciu na základe priemerných získaných rokov života v ramene MAV (= 16 rokov). Namiesto toho pri výpočte PBVL pokladáme za vhodnejšie použiť hodnotu priemerných získaných rokov života pacientov v ramene BB/CCB (= 14,5 rokov).
- **Neakceptujeme** predpoklady DR o penetrácii lieku v cieľovej populácii pacientov.
  - DR pre rameno PSVL navrhuje finálnu penetráciu na úrovni 79 %, ktorá má byť dosiahnutá až v piatom roku od zaradenia lieku Camzyos do ZKL. Navrhujeme finálnu penetráciu na úrovni 64 % dosiahnutú v treťom roku. Podľa metodologickej príručky by sa finálna penetrácia pre rameno PSVL mala dosiahnuť v druhom roku od zaradenia lieku do kategorizácie. Vzhľadom na komplexnosť liečby MAV, ktorá zahŕňa nutnosť genetického testovania, pravidelného monitoringu liečby a obmedzenie liečby na špecializované kardiocentrá, navrhujeme dosiahnutie finálnej penetrácie v treťom roku od zaradenia lieku Camzyos do ZKL. Zároveň finálnu penetráciu navrhujeme znížiť na úroveň 64 %. Uvedená miera penetrácie vychádza z názoru odborníkov, ktorí sa tak zhodli v rámci Advisory Boardu a diskutujeme ju v bode vyššie. .
  - DR pre rameno PBVL navrhuje finálnu penetráciu na úrovni 46 % v piatom roku. Pre rameno PBVL navrhujeme aplikovať rovnakú penetráciu ako pre rameno PSVL t.j. 64 % v treťom roku od zaradenia MAV do ZKL.

Zhrnutie výpočtu veľkosti cieľovej populácie podľa NIHO zobrazuje tabuľka (Tabuľka 33). Odhadované počty pacientov podľa NIHO s aplikovaním penetrácie rozpočítané na obdobia zobrazuje tabuľka (Tabuľka 34).

Tabuľka 33: Výpočet veľkosti cieľovej populácie podľa NIHO

Riadok	PSVL	Počet	Podiel	Zdroj
1	Prevalentní pacienti HCM	8 789	0,2 % všeobecnej populácie	[6]
2	Symptomatickí pacienti HCM	2 637	30 % z riadku 1	ČKS na žiadosť SÚKL, Závěry AB
3	Pacienti s oHCM	1 714	65 % z riadku 2	[35]
4	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na BB/CCB	1 143	2/3 z riadku 3	ČKS na žiadosť SÚKL
5	Pacienti v NYHA II a NYHA III	686	60 % z riadku 4	Závěry AB
6	Pacienti vhodní na liečbu MAV z PSVL	<b>686</b>	-	-
	<b>PBVL</b>			
	Pacienti vhodní na liečbu MAV z PBVL	47	686/14,5	FER

ČKS = Česká kardiologická společnost, AB = Advisory board z 12.06.2024

[NIHO spracovanie na základe BIM]

Tabuľka 34: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)</b>	<b>686</b>				
Penetrácia pre PSQL	20%	42%	64%	64%	64%
Počet pacientov z PSQL začínajúcich liečbu MAV	137	151	151	0	0
<b>Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>47</b>
Penetrácia pre PBVL	20%	42%	64%	64%	64%
Počet pacientov z PBVL začínajúcich liečbu MAV	9	20	30	30	30
<b>Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu MAV</b>	<b>147</b>	<b>171</b>	<b>181</b>	<b>30</b>	<b>30</b>

[NIHO spracovanie na základe BIM]

### Ďalšie nastavenia a predpoklady použité v BIM

**Akceptujeme** BB/CCB ako nahrádzanú liečbu.

**Akceptujeme** modelovanie dopadu na rozpočet po 28-dňových cykloch v súlade s veľkosťou balenia lieku Camzyos. Model obsahoval nezrovnalosti v počte pacientov vstupujúcich do modelu a počte pacientov vo výsledkových tabuľkách. Tieto nezrovnalosti vznikli v dôsledku rozdielu medzi dĺžkou kalendárneho roka a 28-dňovým cyklom liečby. Model sme upravili tak, aby bol počet pacientov naprieč výpočtom konzistentný.

**Neakceptujeme** výšku úhrad pre BB/CCB. DR v BIM používa náklad na jeden cyklus liečby BB/CCB vo výške 9,70 €. Táto suma však zodpovedá prípadu, kedy by sa BB/CCB užívali v kombinácii a nie v monoterapii. Úhradu za BB/CCB sme zmenili na 4,95 € v súlade s FEM. Uvedená zmena nemá vplyv na výsledok modelovania, nakoľko v ramene MAV + BB/CCB sú náklady na BB/CCB v rovnakej výške.

### NIHO scenár 1

**Akceptujeme** zotrvanie na liečbe, ako ho navrhuje DR, v prípade použitia nastavení FEM podľa NIHO scenára 1.

- DR v BIM modeluje zotrvanie na liečbe nezávisle od farmako-ekonomického modelovania pomocou jedného čísla – ročnej miery ukončenia liečby z akýchkoľvek dôvodov vo výške 20 %. Táto miera vychádza z konsenzu odborníkov v rámci Advisory Boardu. DR uvádza, že vo FEM sú použité údaje z klinických štúdií, ktoré vykazujú vysokú mieru zotrvania pacientov na liečbe. V prvých 30 týždňoch modelovania vo FEM žiadny z pacientov neukončil liečbu MAV. Súhlasíme s DR, že miera zotrvania na liečbe z klinických štúdií nebude v tomto prípade hodnoverne odrážať klinickú prax, a preto akceptujeme mieru 20 %, ktorá je založená na názoroch odborníkov.
- DR však vo FEM v ZS aplikuje v 30. týždni pravidlo ukončenia liečby u všetkých pacientov v ramene MAV + BB/CCB, u ktorých nedošlo k zlepšeniu triedy NYHA. Aplikácia tohto pravidla výrazne zníži počet pacientov, ktorí ostávajú na liečbe. NIHO toto pravidlo v scenári 1 neakceptuje, nakoľko táto podmienka nie je definovaná v IO.

V tomto prípade akceptujeme zotrvanie na liečbe v BIM na úrovni 20 % ročne, ako ho navrhuje DR.

### NIHO scenár 2

**Neakceptujeme** zotrvanie na liečbe navrhované DR v prípade zvolenia nastavení FEM podľa NIHO scenára 2. Tento scenár je podmienený doplnením IO o nasledovné: Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, u ktorých nedôjde k zlepšeniu triedy NYHA po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke. Podrobnejšia diskusia k NIHO navrhovaným scenárom je v časti 5.2.7.

V alternatívnom scenári 2 NIHO vo FEM akceptuje pravidlo ukončenia liečby MAV v 30. týždni u pacientov, u ktorých nedošlo k zlepšeniu triedy NYHA. V tomto prípade navrhujeme modelovať zotrvanie na liečbe prvých 7 cyklov podľa predpokladov DR a následne od cyklu 8 podľa FEM, nakoľko v tomto časovom bode ukončí liečbu väčšie množstvo pacientov.

### 6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

#### NIHO scenár 1

V prípade použitia nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 1** odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške █████ €. Ide o prípad, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad lieku Camzyos v tomto scenári odhadujeme vo výške █████ €. Tento odhad je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajov a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie. Podrobné informácie sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 35 a Tabuľka 36).

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 1), rozpočítané na kalendárne roky

Roky	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	113	165	179	65	30
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	103	229	343	329
<b>Spolu</b>	<b>113</b>	<b>268</b>	<b>408</b>	<b>407</b>	<b>359</b>
Náklady na MAV + BB/CCB pri požadovanej úhrade (hrubý dopad)	934 054 €	3 584 692 €	6 098 584 €	7 283 074 €	6 437 917 €
<b>Náklady na MAV + BB/CCB pri nákladovo-efektívnej úhrade █████ € (hrubý dopad)</b>	█████	█████	█████	█████	█████
Nahrádzaná liečba (BB/CCB)	3 468 €	11 353 €	14 167 €	15 444 €	15 835 €
Náklady na MAV pri požadovanej úhrade (€)*	930 585 €	3 573 339 €	6 084 418 €	7 267 630 €	6 422 082 €
<b>Náklady na MAV pri nákladovo efektívnej úhrade █████ €* </b>	█████	█████	█████	█████	█████

\*náklady na MAV sa rovnajú čistému dopadu na rozpočet

[NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR]

Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 1), rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	147	171	181
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	128	252
<b>Spolu</b>	<b>147</b>	<b>299</b>	<b>432</b>
Náklady na MAV + BB/CCB pri požadovanej úhrade (hrubý dopad)	1 747 303 €	4 392 241 €	6 788 290 €
<b>Náklady na MAV + BB/CCB pri nákladovo-efektívnej úhrade █████ € (hrubý dopad)</b>	█████	█████	█████
Nahrádzaná liečba (BB/CCB)	6 477 €	12 506 €	14 678 €
Náklady na MAV pri požadovanej úhrade (€)*	1 740 825 €	4 379 735 €	6 773 612 €
<b>Náklady na MAV pri nákladovo efektívnej úhrade █████ €* </b>	█████	█████	█████

\*náklady na MAV sa rovnajú čistému dopadu na rozpočet

[NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR]



## NIHO scenár 2

V prípade použitia nastavení a výsledkov modelu nákladovej efektívnosti podľa **NIHO scenára 2** odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Camzyos v kombinácii s BB/CCB v tretí rok od kategorizácie vo výške █████ €. Ide o prípad, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad zaradenia lieku Camzyos v tomto scenári odhadujeme vo výške █████ €. Tento odhad je spojený s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva najmä zo vstupných údajoch a predpokladov použitých pri výpočte cieľovej populácie a aplikovanej penetrácie. Podrobné informácie sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 37 a Tabuľka 38).

Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 2), rozpočítané na kalendárne roky

Roky	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	113	167	181	68	33
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	93	180	260	238
<b>Spolu</b>	<b>113</b>	<b>259</b>	<b>361</b>	<b>328</b>	<b>271</b>
Náklady na MAV + BB/CCB pri požadovanej úhrade (hrubý dopad)	917 834 €	3 000 004 €	4 743 108 €	5 393 377 €	4 886 674 €
<b>Náklady na MAV + BB/CCB pri nákladovo-efektívnej úhrade █████ € (hrubý dopad)</b>	█████	█████	█████	█████	█████
Nahrádzaná liečba (BB/CCB)	3 468 €	11 353 €	14 167 €	15 444 €	15 835 €
Náklady na MAV pri požadovanej úhrade (€)*	914 366 €	2 988 651 €	4 728 942 €	5 377 933 €	4 870 839 €
<b>Náklady na MAV pri nákladovo efektívnej úhrade █████ (€)*</b>	█████	█████	█████	█████	█████

\*náklady na MAV sa rovnajú čistému dopadu na rozpočet

[NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR]

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (scenár 2), rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	147	171	181
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	105	188
<b>Spolu</b>	<b>147</b>	<b>275</b>	<b>369</b>
Náklady na MAV + BB/CCB pri požadovanej úhrade (hrubý dopad)	1 635 392 €	3 537 767 €	5 174 890 €
<b>Náklady na MAV + BB/CCB pri nákladovo-efektívnej úhrade █████ € (hrubý dopad)</b>	█████	█████	█████
Nahrádzaná liečba (BB/CCB)	6 477 €	12 506 €	14 678 €
Náklady na MAV pri požadovanej úhrade (€)*	1 628 915 €	3 525 261 €	5 160 212 €
<b>Náklady na MAV pri nákladovo efektívnej úhrade █████ (€)*</b>	█████	█████	█████

\*náklady na MAV sa rovnajú čistému dopadu na rozpočet

[NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR]

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali prínos pridania MAV k štandardnej terapii (BB/CCB) v zlepšení triedy NYHA pacienta, čo môže pozitívne ovplyvniť jeho zdravie, kvalitu života a sociálne vzťahy. Pri správnom dávkovaní neboli zistené významné zdravotné riziká a celkový bezpečnostný profil MAV považujeme za priaznivý.

Pacientov užívajúcich MAV je však potrebné dôsledne monitorovať, najmä v úvode liečby, čo vyžaduje vysokú mieru spolupráce pacienta. MAV znižuje LVEF a môže viesť k zlyhaniu srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie, ktorá je definovaná ako symptomatická LVEF < 50 %. Odborníčka uviedla, že u pacientov, ktorí nie sú plne spolupracujúci sa nedá zaručiť bezpečný efekt liečiva.

### **7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)**

V súčasnosti nie je na Slovensku dostupná kauzálna liečba oHCM a ochorenie sa lieči len symptomaticky. Podľa odborníčky predstavuje MAV prelomovú efektívnu terapiu pre pacientov s oHCM. Kategorizovanie MAV ako prvej kauzálnej farmakoterapie môže viesť k zvýšeniu celkovej pozornosti k pacientom najmä pri stanovení diagnózy oHCM.

### **7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)**

Hradenie MAV ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

Užívanie MAV môže zvýšiť organizačnú záťaž, keďže pacienti musia byť pred začatím a počas liečby dôsledne sledovaní. Pred začatím liečby sa má LVEF pacienta vyšetriť echokardiograficky. Ak je LVEF < 55 %, liečba sa nesmie začať. LVEF je potrebné vyšetřovať počas každej klinickej návštevy, v prípade udržiavacej dávky každých 12 týždňov. Pacienti musia byť tiež genotypizovaní na cytochróm P450 – CYP2C19, aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku MAV. Lekár musí dôsledne zvážiť prípadné interakcie MAV.

### **7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa návrhu IO sa má liečba MAV indikovať v jednom z deviatich špecializovaných kardiocentier. Liek môže predpísať výhradne kardiológ. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odborníčka potvrdila, že podávanie MAV patrí do kompetencie kardiológov. Taktiež zdôraznila, že preskripcia, starostlivosť počas liečby a jej monitorovanie musí prebiehať v špecializovaných pracoviskách so skúsenosťami – kardiocentrách.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie Cardiomyopathy UK. Organizácia sa pre NICE vyjadrila [26 str. 265], že za najväčšiu výhodu MAV považuje jeho potenciál znížiť príznaky ako sú dýchavičnosť a vyčerpanie bez potreby invazívnych chirurgických zákrokov. Tento aspekt považovali pacienti za obzvlášť prínosný, keďže mnohí majú obavy z chirurgických intervencií.

### **7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Pre niektorých pacientov môže byť dochádzanie do kardiocentier náročné a môže si vyžadovať asistenciu ďalšej osoby. Zapojená klinická odborníčka však neidentifikovala, že by existovali skupiny pacientov, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

### **7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

Pacienti z anglickej pacientskej organizácie Cardiomyopathy UK popisujú výrazný kontrast medzi ich predchádzajúcim aktívnym životom a životom s ochorením. V novej technológii vidia nádej na návrat k pôvodnej úrovni aktivity a možnosť dosiahnuť vyššiu kvalitu života v dlhodobom horizonte.

Pacientska organizácia tiež uviedla, že verí, že po schválení MAV sa zvýši povedomie o ochorení v odbornej spoločnosti a zvýši sa správna diagnostika ochorenia namiesto jednoduchého liečenia príznakov bez zváženia etiológie.

### **7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Lekár musí pacientovi pred začiatkom liečby vysvetliť dôležitosť spolupráce pri stanovaní a udržiavaní vhodnej dávky. Pacienti musia byť pred začiatkom liečby genotypizovaní na cytochróm P450 (CYP2C19) a následne pravidelne monitorovaní.

Keďže Camzyos je metabolizovaný CYP2C19, u pacientov môže dochádzať k významnej interakcii s užívaním iných liekov. Lekár musí pred začiatkom užívania lieku Camzyos posúdiť možné interakcie, upraviť dávku a poučiť o možných interakciách pacienta.

### **7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

Podľa SPC je Camzyos indikovaný dospelým pacientom na liečbu symptomatickej (trieda NYHA II – III) oHCM. MAV znižuje LVEF a môže viesť k zlyhaniu srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie. Zvýšené riziko systolickej dysfunkcie a progresie zlyhania srdca hrozí pacientom so závažnými pridruženými ochoreniami (infekcie, arytmie vrátane fibrilácie predsiení alebo inej nekontrolovateľnej tachyarytmie) a pacientom po závažnej operácii srdca.

Štúdie na zvieratách preukázali, že MAV môže spôsobiť embryo-fetálnu toxicitu pri podaní tehotným ženám. Vzhľadom na toto riziko je liek kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku musia byť pred začatím liečby informované o riziku pre plod, musia mať negatívny tehotenský test a používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení.

Keďže sa Camzyos metabolizuje enzýmom CYP2C19 a v menšej miere aj CYP3A4, môže dochádzať k významným liekovým interakciám. Pacienti súbežne užívajúci lieky, ktoré inhibujú CYP2C19 a/alebo CYP3A4, majú vyššiu expozíciu MAV a tým pádom vyššie riziko toxicity. Naopak súbežné užívanie MAV s induktormi CYP2C19 a/alebo CYP3A4 predstavuje riziko neúčinnosti liečby.

## **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

### **Autori**

Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.  
Mgr. Nina Královič, PhD.  
Ing. Kristína Královičová  
MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: HO je prvou autorkou hodnotenia; NK viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä čast' 3 a 4); KK viedla ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6). MP poskytol supervíziu medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3 a 4).

### **Podpora**

Klinickí odborníci: MUDr. Marcela Danková, PhD.

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Oravcová H., Kralovic N., Kralovicova K., Palencar M.: Liečivo mavakamten (Camzyos) na liečbu dospelých pacientov so symptomatickou hypertrofickou kardiomyopatiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L136; 2024; Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

## 8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Camzyos a jeho prílohy na účely kategorizácie. Portál kategorizácie; ID: 34992, 34993,34994, 34995; Dostupné 10.09.2024 na: [kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34992](https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34992)
- [2] EMA; Assesment report Camzyos. Procedure No. EMEA/H/C/005457/0000; April 2023; Dostupné 10.09.2024 na: [Camzyos, INN-mavacamten \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/Camzyos)
- [3] UpToDate; Martin S Maron, MD. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation. Naposledy aktualizované: 04/2022, Literárny prehľad platný v: 08/2024, Prebraté dňa: 10.09.2024
- [4] Jacoby DL, DePasquale EC, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, risk stratification and treatment. *CMAJ*. 2013;185(2):127-134. doi:10.1503/cmaj.120138
- [5] Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, 2020; Dostupné 10.09.2024 na: [2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary | Circulation \(ahajournals.org\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/2020.11.02.391019)
- [6] Brtko M, Štásek J, Vojáček J, Al E. Hypertrofická kardiomyopatie - súčasné možnosti liečby. *Interv Akutní Kardiologie*. 2008;7(3):100-105. Dostupné 10.09.2024 na: [iak\\_03\\_08.indd \(iakardiologie.cz\)](https://www.ikardiolgie.cz)
- [7] Odporúčania ESC: ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies | European Heart Journal | Oxford Academic. Accessed September 14, 2023. Dostupné 19.09.2024 z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehad194/7246608?login=false>
- [8] Advisory Board: Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy SK, 12.6.2024
- [9] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Camzyos, Dostupné 19.9.2024 z: [Camzyos, INN-mavacamten \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/Camzyos)
- [10] EMA, Registrácia lieku Camzyos (mavacamten), Product number EMEA/H/C/005457. Dostupné 10.09.2024 na: [Camzyos | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/Camzyos)
- [11] NICE, Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy, TA913; Dostupné 10.09.2024 na: [1 Recommendations | Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/TA913)
- [12] SÚKL; Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku Camzyos; Správní řízení sp. zn. SUKLS234374/2023. Dostupné 10.09.2024 na: [Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz)
- [13] Frederix I., Mcintosh M., Beta-blockers – Modes of action and cardiovascular effects, indications, contraindications and side effects. ESC, 2017. Dostupné 13.09.2024 na: [Cardio protective drugs: Beta-blockers \(escardio.org\)](https://www.escardio.org)
- [14] ADC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Betaloc ZOK, Dostupné 19.09.2024 z: [Betaloc ZOK 25 mg - ADC.sk](https://www.adc.sk)
- [15] ADC, Súhrn charakteristických vlastností lieku Isoptin SR 240 mg, Dostupné 19.09.2024 z: [SPC Isoptin SR 240 mg - ADC.sk](https://www.adc.sk)
- [16] Danková M, Šimovičová V, Mizera S, Vojvodová M, Gonçalvesová E. Hypertrophic cardiomyopathy in a tertiary care centre – a descriptive analysis, *Cardiology Lett*. 2024;33(2):xx-xx. doi:10.4149/Cardiol\_2024\_2\_x (in press)
- [17] Štúdia Explore HCM: Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X
- [18] Štúdia VALOR HCM: Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation*. 2023;147(11):850-863. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534
- [19] Štúdia MAVA-LTE: Rader F, Oreziak A, Choudhury L, Saberi S, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC: Heart failure* vol. 12, No. 1, 2024.

[20] Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* Jun 2020;13(6):e006853. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853

[21] Clinical study protocol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. 2022; Dostupné 20.9.2024 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04349072?cond=Cardiomyopathies&term=VALOR&intr=Mavacamten&rank=1>

[22] Clinical study protocol: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. 2017; Dostupné 20.9.2024 z [MYK-461-005 Protocol \(Amendment 5\) \(clinicaltrials.gov\)](#)

[23] Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2379-2390. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.542 Dostupné 20.9.2024 z [Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review - ScienceDirect](#)

[24] Reaney M, Allen V, Sehnert AJ, et al. Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ): A New Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Pharmacoecon Open.* 2022;6(4):563-574. doi:10.1007/s41669-022-00335-5 Dostupné 20.9.2024 z [\(PDF\) Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire \(HCMSQ\): A New Patient-Reported Outcome \(PRO\) Instrument \(researchgate.net\)](#)

[25] Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ.* 2022;25(1):51-58. doi:10.1080/13696998.2021.2011301 Dostupné 24.9.2024 z: [Full article: Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial \(tandfonline.com\)](#)

[26] NICE, Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy, Committee paper; TA913; Dostupné 24.09.2024 na: [TA913 Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: committee papers 06/09/2023 \(nice.org.uk\)](#)

[27] Danková M, Šimovičová V, Mizera S, Vojvodová M, Gonçalvesová E. Hypertrophic cardiomyopathy in a tertiary care centre – a descriptive analysis, *Cardiology Lett.* 2024;33(2):xx-xx. doi:10.4149/Cardiol\_2024\_2\_x (in press)

[28] Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1399-1409. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.023 Dostupné 24.9.2024 z: [Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy \(sciencedirectassets.com\)](#)

[29] Yan Wang, W. G., Xu Han, Jenny Jiang, Belinda Sandler, Xiaoyan Li, and Carla Zema. Cardiovascular outcomes by New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Internal report, BMS, 2023. (2023).

[30] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.

[31] Hurst M, Z. C., Krause T, Sandler B, Lemmer T, Christodoulou J, Alexander D, Osman F. Quantifying the Economic Burden of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) in the UK. *Value in Health* 25, EE487 (2022).

[32] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Oct 14 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284

[33] Maron, B J et al. "Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults." *Circulation* vol. 92,4 (1995): 785-9. doi:10.1161/01.cir.92.4.785 Dostupné 13.11. 2024 na: [Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults | Circulation](#)

[34] Lopes LR, Aung N, van Duijvenboden S, Munroe PB, Elliott PM, Petersen SE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in the UK Biobank Population. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):852–854. doi:10.1001/jamacardio.2021.0689 Dostupné 13.11.2024 na: [Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in the UK Biobank Population | Cardiology | JAMA Cardiology | JAMA Network](#)

[35] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Oct 14 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal konflikt záujmov.

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Liečivo **mavakamten (liek Camzyos)** na liečbu dospelých pacientov so symptomatickou (trieda NYHA II a III) obštrukčnou hypertrofičnou kardiomyopatiou.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	MUDr. Marcela Danková PhD.
Názov organizácie	Kardiologická klinika LFUK a NUSCH a.s., Bratislava
Pracovná pozícia	kardiológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	



<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zlepšenie pVO2 oproti baseline, zlepšenie NYHA triedy, pokles gradientu v LVOT, pokles hladín biomarkerov, zlepšenie kvality života</li> <li>2. ako uvedené v bode 1.</li> <li>3. áno</li> </ol>
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 400-500 (podľa stretnutia odborníkov zo SR na Advisory board)</li> <li>2. Je nutná absolútna compliance pacienta (v úvode titrácie liečby, kde sú frekv. echokardiografické kontroly), takže nespokojujúci pacient je skupina, kde sa nedá zaručiť bezpečný efekt liečiva.</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nad rámec SPC (off label) použitie nie je v tomto prípade relevantné, liečivo má jasne stanovené indikácie</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Používa sa v klinickej praxi na liečbu ochorenia kombinácia beta-blokátorov a blokátorov kalciových kanálov?</li> <li>4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> <li>6. Používajú sa štandardne invazívne zákroky (myektómia a alkoholová septálna ablácia)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ochorenie je diagnostikované kardiológom, na základe odporúčaní ESC a pre komplexnosť problematiky je snaha o založenie centier pre manažment kardiomyopatií.</li> <li>2. Pre obštrukčnú formu HKMP sa používa medikamentózna liečba – v SR dostupné betablokátory, nondihydropiridínové blokátory kalc. Kanálov, ktorých dávkovanie je limitované NÚ a toleranciou cieľových dávok. Z invazívnych postupov: septálne redukčné terapie – alkoholová sept. ablácia a myektómia</li> <li>3. áno, aj v kombinácii</li> <li>4. nie v SR, ale existujú medzinárodné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti z r. 2023</li> <li>5. septálne redukčné terapie – alkoholová sept. ablácia a myektómia, pričom nie všetci pacienti sú vhodní adepti na uvedenú liečbu, ktorá je navyše zaťažená vyšším výskytom komplikácií</li> <li>6. áno v indikovaných prípadoch u pacientov symptomatických napriek medikamentóznej liečbe, ktorí spĺňajú kritériá</li> </ol>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Hodnotené liečivo je v tbl forme, nie je potrebná špeciálna administrácia, avšak preskripcia a starostlivosť v čase titrácie a sledovania liečby musí byť riadená v špecializovaných pracoviskách so skúsenosťami – t.j., kardiocentrá</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p>	<p>nie</p>

Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
<b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Indikácia a starostlivosť v čase titrácie a sledovania liečby musí byť riadená v špecializovaných pracoviskách so skúsenosťami – t.j. dedikovaný kardiológ v kardiocentrách so skúsenosťami v manažmente HOKMP.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pred iniciáciou liečby je potrebné overenie aktivity cytochrómu P 450</li> <li>• Manažment kardiomyopatií je natoľko komplexný, že vyžaduje zriadiť centrá pre kardiomyopatie</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mavacamten predstavuje prelomovú efektívnu terapiu pacientov s HOKMP (viď výsledky štúdie EXPORER, VALOR, MAVALTE..)</li> <li>• Pred iniciáciou liečby je potrebné overenie aktivity cytochrómu P 450</li> <li>• Indikácia a starostlivosť v čase titrácie a sledovania liečby musí byť riadená v špecializovaných pracoviskách so skúsenosťami – t.j. kardiocentrá so skúsenosťami so SRT</li> <li>• Manažment kardiomyopatií je natoľko komplexný, že vyžaduje zriadiť centrá pre kardiomyopatie</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

V procese hodnotenia liečiva mavakamten v predmetnej indikácii sme s DR komunikovali prostredníctvom jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné znenie odpovede a súvisiace dokumenty je možné na vyžiadanie poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom.

*Žiadosť o súčinnosť č.1 (komunikácia emailom)*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 31.10.2024	Dátum odpovede: 07.11.2024	
Predložiť individuálne dáta z Advisory Boardu, na základe ktorých DR predpokladá frekvencie výkonov zdravotnej starostlivosti použité v modeli.	DR vysvetlil spôsob akým odborníci validovali frekvencie výkonov zdravotnej starostlivosti a poskytol nám kompletný výpis z Advisory Boardu. Individuálne dáta nám neboli poskytnuté nakoľko nie sú z Advisory Boardu dostupné.	Odpoveď neakceptujeme. Použité frekvencie výkonov, konkrétne hospitalizácií, považujeme v nastavení DR za neprimerane vysoké. Výpis z Advisory Boardu neobsahuje dáta podporujúce použité predpoklady DR. Detailne sa k uvedenému vyjadrujeme v časti 5.2.7
Vysvetliť kritérium aplikované v modeli dopadu na rozpočet pri odvodzovaní populácie pacientov – 64 % pacientov, ktorí spĺňajú indikačné obmedzenie nie je vhodných na liečbu MAV	DR v odpovedi objasnil, že koeficient 64 % pochádza z Advisory Boardu, kde účastníci nesúhlasili s pôvodným počtom pacientov a navrhli nižší celkový počet. DR súhlasil, že daný koeficient je možné zohľadniť v penetrácii.	Odpoveď akceptujeme.