

Medicinrådets vurdering af mavacamten til behandling af symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 2. september 2026

Ikrafttrædelsesdato 2. september 2026

Dokumentnummer 251304

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Mavacamten (Camzyos)

Indikation Til behandling af symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne patienter

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode C01EB24

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces (revurdering)

Anmodning modtaget fra ansøger 3. december 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 23. april 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 24. juli 2026

Rådets anbefaling 2. september 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende hypertrofisk kardiomyopati



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 3. september 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har revurderet mavacamten til behandling af voksne patienter med symptomatisk (NYHA-klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM).

Revurderingen sker på baggrund af nye data og ny pris. De nye data består af data fra længere opfølgning fra de kliniske studier EXPLORER-HCM og VALOR-HCCM samt RWD fra REMS programmet i USA og en analyse af TriNETx observationelt data fra USA, som ikke var en del af datagrundlaget i vurderingen fra marts 2024.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Meyer Squibb.

Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en sygdom i hjertemusklens sarkomerer med hypertrofi af den venstre ventrikel, som ikke kan forklares ved abnorm trykbelastning (fx hypertension eller klapsygdom). Sygdommen menes at være genetisk betinget.

Ca. 60 % af HCM-patienter har obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM). Obstruktionen forekommer i udløbsdelen af venstre ventrikel (left ventricular outflow tract: LVOT) og defineres som LVOT-gradient ≥ 30 mmHG.

Sygdomsudtrykket er meget heterogent og varierer fra ingen symptomer til pludselig uventet død. Typiske symptomer er dyspnø (åndenød), anstrengelsesrelaterede brystmerter, træthed, palpitationer (hjerterbanken), synkope (besvimelse) og nærsynkope. Disse symptomer medfører nedsat livskvalitet, hvor særligt åndenød og træthed påvirker funktionsniveauer og daglige aktiviteter. Obstruktion af LVOT kan for nogle patienter være en vigtig medvirkende faktor til symptombyrden. Symptomer kan debutere i alle aldersgrupper. Komorbiditeter har betydning for, hvordan sygdommen manifesterer sig og tolereres.

Sygdommen kan debutere med pludselig død som følge af malign ventrikulær arytmi. Generelt er prognosen for HCM god, men nogle patienter har øget risiko for hjertesvigt og/eller pludselig død grundet ventrikulær takykardi, atrieflimren førende til blodprop i hjernen eller hjertesvigt. Risikoen for pludselig død estimeres ved en oHCM risikoberegner, som indeholder flere elementer, hvoraf det ene er LVOT obstruktionsmåling. Patienter med forventet øget risiko for pludselig død får indopereret en ICD-enhed i tillæg til andre behandlinger.

Studier, som undersøger dødeligheden hos HCM-patienter sammenlignet med normalbefolkningen, har vist forskellige resultater, hvor dødeligheden enten har vist sig at være lidt højere end eller næsten svarende til normalbefolkningen. Resultaterne afhænger blandt andet af, hvilke patienter der indgår i undersøgelserne, samt af erfaringen på de behandlende centre, da mere specialiserede centre typisk opnår bedre resultater ved terapeutiske indgreb.



Mavacamten

Mavacamten har indikation til behandling af voksne patienter med symptomatisk (NYHA-klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Behandlingen bør kun opstartes, hvis venstre ventrikels uddrivningsfunktion (*left ventricular ejection fraction*: LVEF) > 55 %.

Mavacamten administreres som kapsel til oral anvendelse én gang dagligt.

Doseringsintervallet er fra 2,5 mg til 15 mg (hvor de mulige godkendte doseringer er enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg).

Dosis afhænger af CYP2C19-fænotype (dårlig vs. intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator), idet mavacamten hovedsageligt nedbrydes af CYP2C19. Der er interaktioner med en række andre lægemidler, som påvirker dette system. Der er derfor i produktresuméet grundigt beskrevet dosisjusteringer som følge af interaktioner.

Doseringen af mavacamten tilpasses ud fra effekt på LVOT-gradienten ved Vasalva manøvre og sikkerhed ift. systolisk dysfunktion målt ved LVEF – begge bestemmes ved ultralydsscanning af hjertet (ekkokardiogram).

Ved hvert monitoreringsbesøg skal derfor laves et ekkokardiogram. Patienter skal måles ofte i starten af behandlingen (uge 4-8 og 12) og 4 uger efter hver dosisændring. Vedligeholdelsesdosis er individualiseret og afhænger af effekt på LVOT, CYP2C19 genotype, interaktioner med andre lægemidler og påvirkning af LVEF. Når der er opnået en individualiseret vedligeholdelsesdosis, skal patienten vurderes hver 6. måned ved ekkokardiografi.

Disse monitoreringsforhold er væsentlige at følge, da en for høj eksponering i den enkelte patient kan føre til systolisk dysfunktion. Hvis patientens LVEF måles til at være < 50 %, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, og indtil LVEF igen er ≥ 50 %.

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 40 patienter der vil opstartes i mavacamten behandling hvert år i dansk klinisk praksis.

Nuværende behandling i Danmark

I dansk klinisk praksis opstartes behandling af oHCM ved betydelige symptomer, idet behandlingerne primært anses som symptomlindrende.

Der behandles initialt med en ikke-vasodilaterende betablokker. Andet valg er calciumkanalblokker (verapamil eller diltiazem). Hos patienter med fortsatte betydelige symptomer, trods ovennævnte medicinske behandling og med en høj udløbsgradient (almindeligvis hvile LVOT > 50 mm Hg), overvejes septal reduktionsbehandling (SRT) enten i form af septal alkohol ablation (TASH) eller kirurgisk myektomi. Patientens symptombyrde er afgørende for valg om at gennemgå SRT, og oftest er det først relevant, når der er en vis symptombyrde, fx symptomer svarende til NYHA-klasse ≥III eller ved synkoper, som ikke har anden forklaring.



I Danmark vælges mellem TASH og myektomi (60 % vs. 40 %), og der er erfaring med behandlingerne på de højt specialiserede afdelinger. Effekten af SRT er god, og Medicinrådet vurderer, at langt de fleste patienter, som bliver visiteret til denne behandling (80-90 %) kan få reduceret deres symptomer og NYHA-klasse ved behandlingen. Det er ikke dokumenteret i kliniske studier, om SRT kan forlænge levetiden hos disse patienter. Behandlingen anses derfor primært som symptomlindrende, dog med en klar forventning om, at det forbedrer patienternes prognose. Selvom TASH er en invasiv procedure, anses risikoen for død i forbindelse med indgrebet at være tæt på 0 % i Danmark, hvor alle patienter behandles på centre med stor behandlingsekspertise. Myektomi er ligeledes en sikker behandling med risiko for død <1 %. Hos ca. 10 % af patienterne behandlet med TASH kræves genbehandling grundet utilstrækkelig effekt, og hos ca. 10 % medfører proceduren, at patienten skal have indlagt en pacemaker pga. atrioventrikulær blok (AV-blok). Der er en lille risiko for infektion ca. hver 7-8. år, når pacemakern skal skiftes. TASH kræver, at patienten er indlagt i 5-8 dage. Myektomi har en længere reconvalescens periode på ca. 3 mdr., før patienten er arbejdsfør igen, og er primært en fordelagtig behandling, hvis andre sygdomsforhold i hjertet skal korrigeres samtidig. Overvejelse vedr. myektomi eller TASH hos den enkelte patient foregår ved tværfaglig konference med tilstedeværelse af hjertekirurger og kardiologer med erfaring i oHCM (MDT-konference).

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af mavacamten er undersøgt i to placebokontrollerede fase III-studier, EXPLORER-HCM og VALOR-HCM, samt langtidsudvidelser af disse studier, hos patienter med oHCM i NYHA-klasse II og III. Patienter havde obstruktion (LVOT-gradient ≥ 50) og symptomer trods medicinsk behandling (primært med betablokkere og calciumkanalblokkere). EXPLORER-HCM inkluderede primært patienter i NYHA-klasse II (72 %), mens VALOR-HCM inkluderede patienter, som var egnede til SRT ved baseline (92 % NYHA-klasse $\geq$ III). Begge studier sammenligner med placebo, og der er ikke studier med en direkte sammenligning mellem mavacamten og SRT, som er en vigtig del af den nuværende standardbehandling.

Sammenlignet med placebo har mavacamten vist en effekt på forbedring af patienternes funktionsniveau ved NYHA-klasse og forbedring af fysisk performance ved *peak* VO_2 . 62-65 % opnåede en forbedring i NYHA-klasse med mavacamten sammenholdt med 21-31 % i placebo-armene. Ligeledes har mavacamten vist en reduktion i LVOT-obstruktion *post-exercise*, ved Valsalva-manøvre, og i hvile sammenlignet med placebo. Mavacamten forbedrede ligeledes den helbredsrelaterede livskvalitet målt ved KCCQ-CCS sammenlignet med placebo. Samtidig var der i VALOR-HCM færre patienter, som opfyldte kriterier for SRT (eller fik en SRT) efter 16-ugers behandling (17,9 % vs. 76,8 %), hvilket tyder på, at mavacamten kan erstatte/udskyde behovet for SRT hos de fleste patienter.

Behandling med mavacamten har ligeledes vist sig at kunne reducere de kardielle biomarkører, NT-proBNP, kardiell troponin I, samt at kunne reducere venstre ventrikels masseindeks (LVMI) og venstre atriums volumenindeks (LAVI). Disse effekter tyder på en umiddelbar fordelagtig remodellering af hjertet. Disse objektive mål understøtter effekterne, som er set på øvrige effektmål.



Forlængelsesstudier af EXPLORER-HCM og VALOR-HCM tyder på, at langt de fleste patienter (~90 %) fortsætter behandling med mavacamten i længere tid. Opfølgningsstudierne viser, at effekten af mavacamten på forbedring af symptomer var vedvarende i op til 156 uger, samt at behovet for SRT kunne udskydes i op til 108 uger. Ved SRT stoppes behandling med mavacamten. En lav andel af patienter (<10 %) krævede dosisjustering efter 1 års behandling, i EXPLORER-LTE havde ca. 90 % af patienterne ingen dosisjustering fra uge 48 frem til uge 180.

Effekten af mavacamten er reversibel, og det er derfor forventeligt, at en høj andel patienter vil opleve symptomer og eventuelt have behov for SRT, hvis de kommer til NYHA-klasse III efter behandlingsophør.

Placebo (BB/CBB) som komparator svarer kun delvist til dansk klinisk praksis. Medicinrådet ønsker derfor også en sammenligning af effekt og sikkerhed mellem mavacamten og SRT i form af TASH, da denne behandling indgår som en betydelig del af dansk klinisk praksis for patienter i NYHA-klasse III. Der mangler kliniske randomiserede studier af mavacamten sammenlignet med SRT (inklusive TASH). Dokumentationen for effekt af TASH er baseret på observationelle data og er dermed meget usikker. De observationelle data og dansk klinisk erfaring med TASH viser, at en høj procentdel (80-90 %) kan opnå en betragtelig forbedret LVOT-gradient, samtidig med at de ikke har betydende symptomer i mange år frem.

Der er betydelige forbehold ved at sammenligne effekt af TASH fra observationelle data med effekt af mavacamten fra kliniske studier, og det er ikke muligt at drage endelige konklusioner vedr. effekt og livskvalitet.

Det er usikkert, hvorvidt behandling med mavacamten vil have en effekt på overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling. Det er ikke dokumenteret i kliniske studier og generelt er patienternes prognose god, så symptomlindring er hovedformålet med behandling. Ansøger har medsendt en artikel med observationelt data fra SHaRe, som er et internationalt register for patienter med HCM, der undersøger et komposit endepunkt, hvori OS (Overall Survival) er inkluderet sammen med hjertetransplantation og implantation af venstre ventrikel-assisteret pumpe. Medicinrådet vurderer, at studiet har afgørende metodiske mangler (manglende patientkarakteristika og høj censur), og derfor ikke kan benyttes til at vurdere en effekt på overlevelse.

Baseret på data fra langtidsopfølgning i EXPLORER-LTE, hvor effekten vedholdes over tid frem til uge 180, og hvor der ikke ses nye betydende sikkerhedssignaler, vurderer Medicinrådet, at en effekt på overlevelse kan være mulig, men ikke er dokumenteret i forhold til dansk klinisk praksis.

Sikkerhed

Samlet set var der flere, der oplevede uønskede hændelser ved mavacamten vs. placebo (87,8 % vs. 81,3 %) på tværs af oHCM-patienter. Der var ingen tydelig forskel i alvorlige uønskede hændelser (mavacamten 11,4 % vs. placebo 9,4 %).



De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med mavacamten er svimmelhed (17 %), dyspnø (12 %), systolisk dysfunktion (5 %) og synkope (5 %). De fleste hændelser med dyspnø skete dog efter ophør med mavacamten.

Systolisk dysfunktion:

Det mest betydningsfulde sikkerhedssignal ved mavacamten er risiko for systolisk dysfunktion (defineret som reduceret LVEF < 50 %). På tværs af studier sås en frekvens på 5 %. I VALOR-HCM-studiet med opfølgning til uge 56 sås den højeste forekomst af systolisk dysfunktion med 12/108 (11 %), som oplevede et fald til LVEF ≤ 50 %, heraf 2 patienter med værdier på LVEF ≤ 30 %.

Opfølgingsdata fra EXPLORER, VALOR og *real world* data fra USA viste, at risikoen for LVEF <50 % ikke var stigende over tid, og at risikoen kunne håndteres ved den påkrævede monitorering med tilhørende dosisjustering/pausering. Bivirkningen anses som værende reversibel ved behandlingsophør eller pausering.

EMAs produktresumé indeholder en advarsel vedr. systolisk dysfunktion.

"Mavacamten kan nedsætte LVEF og medføre hjertheinsufficiens defineret ved systolisk dysfunktion (symptomatisk LVEF < 50 %). Risikoen er øget ved samtidig alvorlig sygdom (fx infektion, arytmier) eller større hjerteregulering. Symptomer som dyspnø, brystmerter, træthed, palpitationer, ødem eller forhøjet NT-proBNP bør føre til vurdering af hjertereguleringen. LVEF skal måles før opstart og monitoreres løbende; behandlingen kan pauseres for at sikre LVEF ≥ 50 %."

Ved anvendelse af mavacamten er det derfor væsentligt at monitorere som foreskrevet gennem behandlingsforløbet. Det er væsentligt, at patienten er informeret om symptomer, der bør føre til lægekontakt, og møder op til alle kontroller. Det er ligeledes væsentligt, at øvrig medicinforbrug monitoreres nøje for interaktioner med mavacamten, og at patienten selv er opmærksom og er informeret om at tale med den behandlende læge før start og stop på anden medicin.

Mavacamten metaboliseres primært af CYP2C19 og i mindre grad af CYP3A4, og hovedsagelig af CYP3A4 hos dårlige CYP2C19-metabolisatorer, hvilket kan føre til interaktioner med en lang række af lægemidler. Genetiske variationer i denne metabolisering og interaktioner med andre lægemidler kan betyde store forskelle i lægemiddeleksponering for den enkelte patient. Derfor kræves der en titrering for at opnå en tilstrækkelig effekt på LVOT-gradient, uden at LVEF reduceres under grænsen. Der bør ligeledes foretages en genotypbestemmelse af CYP2C19 for at fastlægge startdosis. Vejledning kan findes i SmPC'et [1] .

Samlet vurdering

Mavacamten er effektivt til at reducere symptomer ved oHCM. Effekten har vist sig at være vedvarende over en flerårig periode. Der er risiko for systolisk dysfunktion målt ved LVEF <50 %. Både opfølgingsstudier og *real world* data har vist, at risikoen dog er vedvarende lav og mulig at håndtere effektivt med den påkrævede monitorering.

Medicinerådet anser mavacamten som et medicinsk alternativ til SRT til patienter med betydelige daglige symptomer svarende til NYHA-klasse III. Mavacamten er ikke



dokumenteret mere effektivt end SRT, men det vil være en fordel, at læge og patient kan vælge en medicinsk behandling fremfor en invasiv behandling såsom TASH eller myektomi. SRT anses som en sikker behandling, hvor der er afgørende ekspertise i dansk klinisk praksis, men alle invasive behandlinger er forbundet med en risiko, som kan være betydelig, også selvom den er meget lille. Hos ca. 10 % medfører TASH-proceduren desuden, at patienten skal have indlagt en pacemaker.

Nogle patienter vil foretrække en éngangsbehandling med SRT fremfor livslang medicinsk behandling.

Forud for valg og opstart af behandling bør patienten være orienteret om behandlingsmulighederne - mavacamten, TASH, myektomi, ved oHCM erfaren kardiolog og efterfølgende gennemgået og diskuteret på såkaldt MDT-konference, ved et højt specialiseret center, med deltagelse også af hjertekirurg med oHCM erfaring. Kun patienter med sværere symptomer (svarende til NYHA III) vil være relevante at behandle.

Hvis der ikke er nogen klinisk effekt af mavacamten på symptomer og LVOT-gradient efter 3-6 måneder, skal behandlingen seponeres

Det er nødvendigt at monitorere patienter i mavacamten-behandling med ekkokardiografi hver 6. måned ved stabil behandling og hyppigere i opstartsfasen. Dette medfører et øget ressourceforbrug i form af flere ambulante besøg, ca. 3 ekstra besøg i år 1 og efterfølgende ca. 1 ekstra besøg årligt, ved en anbefaling, sammenlignet med de i dag anvendte kontroller.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets ene scenarie er en cost-utility-analyse baseret på en Markov model til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af mavacamten til behandling af voksne patienter med symptomatisk (NYHA-klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM).

Medicinrådets andet scenarie er en omkostningsanalyse uden ligeværdighed, hvor omkostninger ved mavacamten sammenlignes med omkostninger ved SRT for patienter i NYHA-klasse III.

Cost-utility-analyse (scenarie 1)

Cost-utility-analysen tager udgangspunkt i sygdomsstadier baseret på NYHA-klasser (NYHA I-IV), og patientbevægelser mellem stadierne er baseret på data fra EXPLORER-HCM-studiet, suppleret med ekstern litteratur for overlevelse og tilpasninger til dansk klinisk praksis ift. SRT. Helbredsrelateret livskvalitet afhænger af NYHA-klasse og er baseret på EQ-5D-5L-data fra EXPLORER-HCM.

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger for mavacamten. QALY-gevinsten er drevet af både bedre livskvalitet og overlevelse. Behandlingen med mavacamten forbedrer patienternes NYHA-klasse og forlænger tiden patienterne befinder sig i NYHA-klasse I, som både er forbundet med bedre livskvalitet og reduceret dødelighed, sammenlignet med de resterende NYHA-klasser.



Resultatet af cost-utility-analysen viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mavacamten og standardbehandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,4 QALY over gennemsnitligt ca. 8,5 års behandling. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed relateret til dødelighed per NYHA-klasse. En følsomhedsanalyse viser, at højere dødelighed øger QALY-gevinsten.

Der er ligeledes usikkerhed omkring effekten af SRT, og hvor mange patienter der modtager dette. Da der samtidig er forbehold ved sammenligningen af de to behandlingsmodaliteter, har Medicinrådet lavet en følsomhedsanalyse, hvor SRT ikke inkluderes i modellen. Denne følsomhedsanalyse viser, at det har stor betydning for resultatet, med en QALY-gevinst 0,8, ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Derudover er der usikkerhed omkring hastigheden hvormed patienterne progredierer. Følsomhedsanalyser viser, at antagelser om progressionsrater kun påvirker ICER i mindre grad, en relativ reduktion af den årlige progressionsrate på ca. 77 % giver en reduktion i ICER på 1 %.

I analysen er der yderligere usikkerhed omkring den estimerede livskvalitet. De estimerede nytteværdier er meget høje set i lyset af patienternes sygdomsbetingede funktionsbegrænsninger. Usikkerheden er undersøgt i en følsomhedsanalyse, hvor nedsættelse af nytteværdierne med 5 % hæver ICER med 5 % og dermed har mindre betydning.

Generelt har usikkerhederne været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, og resultatet estimeres at ligge i intervallet ca. [REDACTED] DKK/QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse (scenarie 1), diskonterede tal

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	14,7	14,4	0,3
Totale QALY	13,3	12,9	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 3,7 mio. Beregnet med SAIP: [REDACTED].		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2,6 mio. Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Omkostningsanalyse (scenarie 2)

Omkostningsanalysen sammenligner omkostningerne ved mavacamten med omkostningerne ved SRT for patienter i NYHA-klasse III. Behandlingsvarigheden i



omkostningsanalysen fastsættes på baggrund af den gennemsnitlige behandlingsvarighed i cost-utility-analysen. Lægemiddelomkostninger til baggrundsbehandling medtages ikke.

Omkostninger til SRT beregnes med samme fordeling mellem myektomi og TASH og samme DRG-takster som i cost-utility-analysen. For SRT regnes der 10 % genbehandling og samme uønskede hændelser ved indgrebene som i cost-utility-analysen, dette inkl. 10 % af patienterne får indlagt pacemaker efter TASH. Sjældne senkomplikationer til pacemaker eller til procedurerne er ikke medregnet. Disse antages ikke at påvirke resultatet betydeligt.

Omkostninger til monitorering beregnes ligeledes ud fra samme antagelser som i cost-utility-analysen, hvor antallet af er monitoreringsbesøg, er større ved mavacamten. Ved mavacamten antages patienterne at have 5 monitoreringsbesøg i år 1, og herefter 2 årlige monitoreringsbesøg. For SRT medtages der udgifter til monitorering svarende til 3 besøg i år 1 og herefter 1 besøg årligt. Monitoreringsbesøg tilskrives DRG-takst for ekkokardiografi. For SRT medregnes udgifter til rehabilitering ved samme DRG-takst som i cost-utility-analysen. Der medtages ikke udgifter til sygdomshåndtering, uønskede hændelser der ikke er relateret til SRT eller anden efterfølgende behandling, da disse antages ens.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mavacamten og SRT er ca. [REDACTED] DKK over 8 års behandling med mavacamten. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets omkostningsanalyse (scenarie 2), diskonterede tal

	Mavacamten	SRT	Forskel
Lægemiddelomkostninger, mavacamten	[REDACTED]		
Omkostninger til SRT		119.627	
Behandlingsmonitorering	38.181	17.492	20.689
Patienttid	5.885	25.168	- 19.282
Totale omkostninger	[REDACTED]	162.287	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mavacamten i scenarie 1 vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 med SAIP. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18 mio. DKK i år 5.

Der er ikke udført en budgetkonsekvensanalyse for scenarie 2.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	16
1.1	Om vurderingen	16
1.2	Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM)	16
1.3	Mavacamten	19
1.4	Nuværende behandling	20
2.	Sundhedsøkonomisk model.....	22
2.1	Analysetype.....	22
2.2	Grundantagelser	23
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	23
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	24
3.	Effekt og sikkerhed	25
3.1	Litteratursøgning.....	25
3.1	Kliniske studier	27
3.1.1	EXPLORER-HCM	28
3.1.2	VALOR-HCM	28
3.1.3	Long term extension af EXPLORER-HCM og VALOR-HCM.....	29
3.1.4	REMS program (RWE) [11].....	30
3.1.5	Patel et al. 2026 [13]	30
3.1.6	Jensen 2011 [3]	30
3.1.7	Veselka 2016 [14].....	30
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	31
3.2.1	Population.....	32
3.2.2	Intervention	33
3.2.3	Komparator	34
3.2.4	Effektmål	34
3.3	Sammenligning af effekt	35
3.3.1	Analysemetode	35
3.3.2	Oversigt over effektestimater	35
3.3.3	NYHA-klasse	36
3.3.4	PVO2	37
3.3.5	LVOT-gradient (left ventricular outflow tract gradient).....	38
3.3.6	Livskvalitet ved KCCQ-CSS.....	41
3.3.7	Øvrige effektmål	42
3.3.8	Effekt i long term extension studier.....	43
3.3.9	Kardiovaskulære endepunkter inkl. død.....	44
3.4	Sammenligning af sikkerhed	45
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	49
	Samlet vurdering vedr. anvendelse af mavacamten.....	49
4.	Fremskrivning af patientbevægelser.....	50



4.1	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	50
4.1.1	Transitioner på kort sigt	50
4.1.2	Transitioner på langt sigt - Naturlig sygdomsprogression	52
4.1.3	SRT	53
4.1.4	Dødelighed	54
4.1.5	Behandlingsophør	55
4.1.6	Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder	55
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	58
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	61
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	61
5.1.1	EQ-5D-5L	62
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	62
5.1.1.2	Dataindsamling	62
5.1.1.3	Resultater	64
5.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	65
5.2	Nytteværdier	65
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	65
5.2.2	Beregning af nytteværdier	65
5.2.3	Resultater for nytteværdier	66
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	67
6.	Omkostninger	67
6.1	Lægemiddelomkostninger	67
6.2	Hospitalsomkostninger	68
6.2.1	Administrationsomkostninger	68
6.2.2	Sygdomshåndtering	68
6.2.3	Behandlingsmonitorering	69
6.2.4	Uønskede hændelser	70
6.3	Patientomkostninger	71
6.4	Omkostninger til septal reduktionsbehandling	72
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	74
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	76
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse	76
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	77
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	80
10.	Budgetkonsekvenser	81
10.1	Estimat af patientantal og patientoptag	81
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	81



11. Referencer	83
12. Sammensætning af fagudvalg	87
13. Versionslog	88
A. Patientkarakteristika	89



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 87.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SRT:	Septal reduktionsterapi
TASH:	Septal alkohol ablation



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har revurderet mavacamten til behandling af symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne patienter.

Revurderingen sker på baggrund af nye data og ny pris. De nye data består af data fra længere opfølgning fra de kliniske studier EXPLORER-HCM og VALOR-HCCM samt RWD fra REMS programmet i USA og en analyse af TriNETx observationelt data fra USA, som ikke var en del af datagrundlaget i vurderingen fra marts 2024.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb (BMS).

BMS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. juni 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypertrofisk kardiomyopati og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM)

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en sygdom i hjertemusklens sarkomerer (proteiner, som er ansvarlig for pumpefunktionen). Dysfunktion fører til hypertrofi (fortykning) af hjertet.

Baggrundsafsnittet er skrevet med udgangspunkt i behandlingsvejledning for myokardiesygdomme fra Dansk Cardiologisk Selskab (<https://www.cardio.dk/myokardiesygdomme>).



Sygdomsudtrykket er meget heterogent og varierer fra ingen symptomer til pludselig uventet død. Typiske symptomer er dyspnø (åndenød), anstrengelsesrelaterede brystmerter, træthed, palpitationer (hjerteranken), særlig ved aktivitet men kan også være forekommende i hvile. Disse symptomer medfører nedsat livskvalitet, hvor særligt åndenød og træthed påvirker funktionsniveauet og daglige aktiviteter. Yderligere oplever nogle patienter tilfælde af synkope (besvimelse) og nærsynkope. Funktionsniveau/symptomer på hjertesvigt inddeles ofte i NYHA-klasser. Klassifikationen er ikke objektiv, og der kan være variation i vurderinger.

NYHA-KLASSE

NYHA-klasse I: Ingen fysisk begrænsning. Almindelig fysisk aktivitet medfører ingen dyspnø, træthed eller palpitationer.

NYHA-klasse II: Let begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men almindelig fysisk aktivitet (trappegang til 2. sal, græsplæneklipping, støvsugning, bære tungere indkøb) medfører nogen dyspnø, træthed og/eller palpitationer.

NYHA-klasse III: Udtalt begrænsning af fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men lettere fysisk aktivitet (gang på flad vej, af- og påklædning, trappegang til 1. sal) medfører mere udtalte symptomer.

NYHA-klasse IV: Symptomer kan være til stede i hvile og optræder ved enhver form for fysisk aktivitet.

HCM defineres ved venstre ventrikelhypertrofi (LVH) på mere end 15 mm, som ikke kan forklares ved abnorm trykbelastning (fx hypertension eller klapsygdom). I de tilfælde, hvor HCM optræder familiært, anses førstegradsslægtninge at opfylde diagnostiske kriterier, når LVH ≥ 13 mm. Hos ca. 60 % er sygdommen familiært forekommende. Udover til brug for diagnosen skelnes ikke mellem, om sygdommen er familiært forekommende eller ikke.

Ca. 60 % af HCM-patienter har obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM). Obstruktionen forekommer i udløbsdelen af venstre ventrikel (*left ventricular outflow tract*: LVOT), som er det sted, blodet forlader hjertet. For omkring 30 % af patienter er obstruktionen til stede i hvile, og yderligere 30 % har obstruktion ved provokation (fx Valsalva-manøvre eller fysisk aktivitet).

Obstruktion af LVOT kan for nogle patienter være en vigtig medvirkende faktor til symptombyrden. Symptomerne kommer ofte snigende over år. Symptomer kan debutere i alle aldersgrupper. I sjældne tilfælde er det unge mennesker. Komorbiditeter kan have betydning for, hvordan sygdommen manifesterer sig og tolereres.



Synkope (besvimelse) eller nærsynkope optræder hos en del af patienterne og er almindeligvis et alvorligt symptom, som kan være betinget af både ventrikulære og supraventrikulære arytmier, obstruktion i LVOT, men kan også være betinget af abnorm vasodilatation. Pludselig død på baggrund af malign ventrikulær arythmi kan være debutsymptom. Nogle patienter er asymptomatiske.

Generelt er prognosen for HCM god, men nogle patienter har øget risiko for pludselig død. Det er muligt at estimere HCM-patienters 5-årige risiko for pludselig død ved en HCM-risikoberegner anbefalet af *European Society of Cardiology*. Generelt anbefales en profylaktisk ICD-behandling (Implanterbar Cardioverter Defibrillator) ved en 5-årig risiko > 6 %.

Denne HCM risikoberegner har dog sine begrænsninger, og resultatet skal blot betragtes som vejledende. En individuel risikovurdering er fortsat vigtig, fx bør arbejds-EKG gennemføres ved anstrengelsesrelaterede arytmisymptomer/synkope. Massiv myokardiefibrose identificeret ved hjerte, MR (magnetisk resonans), anvendes i stigende grad som ekstra risikofaktor i tvivlstilfælde.

FAKTORER, SOM INDGÅR I HCM-RISIKOBeregNER

- Alder
- Maksimal venstre ventrikel-tykkelse
- Venstra atrium diameter målt i parasternalt længdemål
- Maksimal gradient i LVOT
- Familiær forekomst af pludselig død blandt førsteledsslægtninge < 40 år eller blandt førsteledsslægtninge med HCM uanset alder
- Forekomst af non-sustained ventrikulær takykardi (≥ 3 sammenhængende slag med frekvens ≥ 120 i mindre end 30 sekunder)
- Uforklaret synkope, som anses for at være kardielt betinget (Dansk Cardiologisk Selskab)

Studier, som undersøger dødeligheden hos HCM-patienter, sammenlignet med normalbefolkningen har vist forskellige resultater.

Et nyere dansk registerstudie har sammenlignet dødelighed for patienter registeret med en diagnose for HCM med matchede patienter fra den danske generelle befolkning. Dette studie viste en øget risiko for død i HCM-patienter (HR, 1,48; 95 % CI 1,18; 1,84) ved median opfølgning på 3,3 år. Samme studie viste, at septal reduktionsterapi (SRT) var associeret med en bedre prognose (HR 0,40; 0,17; 0,94) end hos patienter, som ikke gennemgik denne behandling [2]. Høj behandlingsekspertise og erfaring med proceduren vurderes at være afgørende for prognosen i forbindelse med SRT. Et skandinavisk studie, af oHCM patienter behandlet med SRT i form af transkronar alkohol septal ablation (TASH) har vist en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningen [3].



Udover at sygdommen er heterogen, kan resultaterne afhænge af, om studierne undersøger patienter fra centre med behandlingsekspertise, eller om det er baseret på undersøgelser af den mere brede befolkning med diagnosen, eller om studierne inkluderer hospitalsenheder med mindre erfaring i proceduren.

Ansøger estimerer antallet af kandidater til mavacamten i Danmark baseret på et registerstudie (2005–2018). Her identificeres 2.856 HCM-patienter, hvoraf ca. halvdelen har oHCM. Ud fra antagelser om prævalens, behandling (BB/CCB), NYHA-fordeling og utilstrækkeligt behandlingsrespons estimerer ansøger, at 244 patienter er kandidater i første år og 26 nye årligt.

Medicinrådet estimerer patientantallet på baggrund af fagudvalgets estimater for antal SRT-procedurer per år. I alt får ca. 60 patienter en SRT per år og af disse vurderes 40 patienter per år at blive behandlet med mavacamten, mens de resterende vil få en SRT. Antal nye patienter antages at være konstant over årene. Patientantallet er usikkert og kan være underestimeret, da en ny behandlingsmulighed kan give øget *awareness* og øget opsporing/henvisning af patienter.

Tabel 1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	40	80	120	160	200
Patientoptag	60 patienter til SRT årligt, 40 af disse egnede til mavacamten				

1.3 Mavacamten

Mavacamten har indikation til behandling af voksne patienter med symptomatisk (NYHA-klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Behandlingen bør kun opstartes, hvis venstre ventrikels uddrivningsfunktion (*left ventricular ejection fraction*: LVEF) > 55 %.

Mavacamten er en selektiv, allosterisk og reversibel kardiell myosinhæmmer. Mavacamten modulerer antallet af myosinhoveder, der kan gå i kraftgenererende tilstande, og reducerer (eller i tilfælde af HCM normaliserer) således sandsynligheden for dannelse af kraftproducerende systoliske og residuale diastoliske tværbroer. Mavacamten forskyder desuden den samlede myosinpopulation henimod en energibesparende, men rekrutterbar, superrelakseret tilstand. For stor dannelse af tværbroer og dysregulering af myosins superrelakserede tilstand er mekanistiske kendetegn ved HCM, som kan resultere i hyperkontraktilitet, hæmmet relaksation, for stort energiforbrug og belastning af myokardievæggen [1].

Dosis og administration

Mavacamten administreres som kapsel til oral anvendelse én gang dagligt. Dosisintervallet er 2,5 mg til 15 mg (enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg). Startdosis afhænger af CYP2C19-fænotype (dårlig vs. intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator, idet mavacamten nedbrydes hovedsageligt af CYP2C19. Der er



interaktioner med en række andre lægemidler, som påvirker dette system. Der er derfor i produktresuméet grundigt beskrevet dosisjusteringer som følge af interaktioner [1].

Doseringen af mavacamten tilpasses herefter ud fra effekt på LVOT-gradienten ved Vasalva manøvre og sikkerhed ift. systolisk dysfunktion målt ved LVEF – begge bestemmes ved ultralydsscanning af hjertet (ekkokardiogram).

Før behandlingsstart skal patientens LVEF måles ved ekkokardiogram, hvis LVEF er < 55 % bør behandlingen ikke påbegyndes. Herfra skal patienten vurderes på respons efter 4 til 8 uger. Ved LVOT < 20 mmHg reduceres dosis, ellers, hvis LVEF > 50 %, fastholdes dosis. Ved LVEF ≥ 55 % og LVOT ≥ 30 mmHg øges dosis (maks. 15 mg). Disse monitoreringsforhold er væsentlige at følge, da en for høj eksponering i den enkelte patient kan føre til systolisk dysfunktion. Hvis patientens LVEF er < 55 %, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, indtil LVEF igen er ≥ 55 %. Dosisøgning må højst ske hver 12. uge. Efter dosisøgning kontrolleres LVEF efter 4–8 uger, derefter hver 12. uge. Ved stabil vedligeholdelsesdosis monitoreres hver 6. måned [1].

Ekkokardiogram foretages i Danmark af en læge (kardiolog) eller en specialiseret sygeplejerske. Svaret på undersøgelsen gives til patienten gennem kardiolog.

Længden af behandling med mavacamten kendes ikke, men kan potentielt være livslang.

Mavacamten er ikke orphan drug og har ingen andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

I dansk klinisk praksis opstartes behandling primært ved symptomer, idet behandlingerne primært anses som symptomlindrende. Det vil sige ved tilfældigt fund af HCM inkl. oHCM vil patienten sjældent starte behandling.

Der behandles initielt med en ikke-vasodilaterende betablokker fx metoprolol. Metoprolol har vist en effekt på LVOT-gradient og NYHA-klasse sammenlignet med placebo i et dansk studie af oHCM [4]. Andet valg er calciumkanalblokker (verapamil eller diltiazem). Hos patienter med fortsatte betydelige symptomer trods ovennævnte medicinske behandling og med høj udløbsgradient (almindeligvis LVOT > 50 mm Hg), overvejes septal reduktionsbehandling (SRT) enten i form af septal alkohol ablation (TASH) eller kirurgisk myektomi. Patientens symptombyrde er afgørende for valget om at gennemgå SRT, og oftest er det først relevant, når der er en vis symptombyrde, fx symptomer svarende til NYHA-klasse III.

Valg mellem TASH og myektomi er afhængig af ekspertise og præference i det land og center, som udfører behandlingen. I Danmark anses de to behandlingsformer som ligeværdige ift. effekt, men der er en længere reconvalescensfase ved myektomi, som er en åben hjerteoperation.

I Danmark vælges oftest TASH fremfor myektomi (60 % vs. 40 %), og der er lang erfaring med denne behandlingstype på de højt specialiserede afdelinger. Behandlingen foregår i lokalbedøvelse og udføres ved, at man gennem et kateter i en blodåre indsprøjter en lille



mængde alkohol i en sidegren til en af hjertets kranspulsårer. Sidegrenen forsyner noget af den fortykkede skillevæg med blod. Ved at indsprøjte alkohol formindskes en del af det fortykkede muskelvæv i skillevæggen, og sidegrenen lukker. En midlertidig pacemaker elektrode sørger for, at hjertet slår tilstrækkeligt under proceduren og i op til én uge efter proceduren.

Medicinrådet estimerer, at de fleste symptomatiske patienter, som opfylder kriterierne for septal reduktionsbehandling, vil gennemgå denne procedure. Nogle patienter kan ikke gennemgå TASH grundet komorbiditet eller manglende adgang til egnet blodkar. For sidstnævnte kan myektomi være en mulig behandling. Hvis patienten har andre sygdomme i hjertet, som skal korrigeres, foretrækkes myektomi.

TASH er en effektiv behandling, og de fleste patienter (80-90 %) kan få reduceret deres symptomer, LVOT-gradient og NYHA-klasse ved denne behandling. Det er ikke dokumenteret i kliniske studier, om TASH forventes at kunne forlænge levetiden hos disse patienter. Behandlingen anses derfor primært som symptomlindrende, dog med en forventning om, at det påvirker patienternes prognose positivt. De fleste patienter har langvarig effekt. Ca. 10 % kræver dog genbehandling med TASH, uden at det medfører øget risiko for *major adverse cardiovascular events* (MACE) [5].

SRT er et invasivt indgreb, som derfor medfører en ulempe for patienten. Ekspertise med behandlingen er afgørende for behandlingens risici og succes [6]. I Danmark udføres alle SRT på centre, som er højt specialiserede, og som har erfaring og ekspertise inden for området. Medicinrådet anslår, at der udføres ca. 60 SRT-procedurer om året i Danmark. Baseret på erfaring fra danske kliniske eksperter anses risikoen for død i forbindelse med indgrebet som værende tæt på 0 % (< 0,5 %).

Ulemperne ved TASH er, at det kræver indlæggelse i ca. 5-8 dage. Herudover medfører selve indgrebet hos ca. 10 % af patienterne, at de har brug for en pacemaker efterfølgende pga. atrioventricular blok. Indsættelse af pacemaker udgør i sig selv ikke en risiko, og der ses ikke en kortere overlevelse for patienter, som har fået indsat en pacemaker [7]. Der er dog en lille risiko for infektion, som kan være alvorlig, ca. hver 7-8. år, når pacemakern/batteriet skal skiftes.

Myektomi er et større indgreb som udføres hvis dette vurderes at være det bedste valg til den enkelte patient, fx hvis der er andre sygdomme i hjertet der samtidig kan korrigeres. Myektomi har en længere recovery periode og er forbundet med lidt større procedure risiko i form af kirurgiske komplikationer, da det er en åben hjerteoperation. Risikoen for pacemaker er lavere end ved TASH.



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse (CUA) af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mavacamten + BB/CCB sammenlignet med BB/CCB alene. SRT indgår som mulig efterfølgende behandling i begge behandlingsarme.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype i scenarie 1 og tilføjer en omkostningsanalyse uden ligeværdighed i scenarie 2, hvor mavacamten sammenlignes med SRT for patienter i NYHA-klasse III. Dette begrundes med, at der ikke findes evidens for, at mavacamten er klinisk overlegen i forhold til SRT hos patienter, hvor begge behandlinger er relevante. Det kan dog heller ikke entydigt siges, at de to behandlinger er ligeværdige især pga. forskellige bivirkninger og risici. Medicinrådet kan derfor ikke konkludere, om mavacamten og SRT vil være ligeværdige eller ej i dansk klinisk praksis.

Analysen tager udgangspunkt i cost-utility-analysen, hvor alle patienter indtræder i modellen i NYHA-klasse III. Behandlingsvarigheden på ca. 8 år for mavacamten, samt de tilhørende lægemiddelomkostninger, er baseret på den gennemsnitlige behandlingsvarighed estimeret i modellen. Lægemiddelomkostninger til baggrundsbehandling medregnes ikke, da disse antages at være identiske mellem behandlingerne.

Omkostninger til SRT beregnes ud fra samme fordeling mellem myektomi og transkataral alkohol septal ablation (TASH) samt de samme DRG-takster som anvendt i cost-utility-analysen. Der antages, at 10 % af patienterne behandlet med SRT genbehandles, og at forekomsten af procedurerelaterede uønskede hændelser svarer til antagelserne i cost-utility-analysen, herunder at 10 % af patienterne får anlagt pacemaker efter TASH. Sjældne senkomplikationer relateret til pacemaker eller procedurerne er ikke inkluderet, da de forventes at have begrænset betydning for analysens resultat.

Omkostninger til monitorering af mavacamten er ligeledes baseret på antagelserne i cost-utility-analysen. Patienter behandlet med mavacamten antages at have fem monitoreringsbesøg i år 1 og herefter to årlige monitoreringsbesøg. Derudover er der antaget monitoreringsomkostninger for patienter behandlet med SRT som tre besøg i år 1 og herefter ét årligt monitoreringsbesøg. Alle monitoreringsbesøg værdisættes ved anvendelse af DRG-taksten for ekkokardiografi. Patienttid til monitoreringsbesøg antages at være 1 time. Samt antages indlæggelse ved SRT-procedure at være 7 dage af 16 timers varighed.



For SRT medregnes desuden omkostninger til rehabilitering svarende til de antagelser og takster, der anvendes i cost-utility-analysen. Omkostninger til sygdomshåndtering, uønskede hændelser uden relation til SRT samt efterfølgende behandlinger medregnes ikke, da disse antages at være ens mellem de sammenlignede behandlinger.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder ved opstart af behandlingen er gennemsnitsalderen i EXPLORER-HCM-studiet som er 59 år, som også er forventet gennemsnitsalder i klinisk praksis. Den anvendte tidshorisont i modellen er 40 år svarende til livstid.

I modellen anvender ansøger varierende cykluslængder i den initiale fase (kortsigtet) for at afspejle opfølgningsdesignet i EXPLORER-HCM. De første 30 uger modelleres med uregelmæssige cykluslængder svarende til de kliniske vurderingstidspunkter i studiet (uge 4, 8, 10, 14, 16, 18, 22, 26 og 30). Efter uge 30 anvendes faste cykluslængder på 28 dage (langsigtet). Dette for at afspejle den forventede doseringspraksis for mavacamten, hvor behandlingen administreres én gang dagligt i 28-dages pakninger. Der anvendes halvcyklus korrektion.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2.1) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4.1) jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ikke halvcyklus-korrektion for lægemiddelomkostningerne, da lægemidlerne forventes at blive udleveret i starten af hver cyklus (hver 28. dag), og omkostningerne derfor falder i starten af hver cyklus. Øvrige omkostninger og effekter halv-cykluskorrigeres. Derudover anvender Medicinrådet ansøgers grundantagelser.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Cost-utility-analysen er fra baseline til uge 30 baseret på fordeling på NYHA-klasser fra EXPLORER-HCM (se afsnit 3.2.4), mens bevægelser mellem klasser, SRT-andele og behandlingsstop efter uge 30 modelleres via eksterne data og klinisk erfaring (se afsnit 4.1).

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse i scenarie 1.

I omkostningsanalysen, scenarie 2, antages alle patienter at starte i NYHA-klasse III. Patienter modtager enten SRT eller mavacamten. Modellens bevægelser bruges til at modellere behandlingslængde for mavacamten.

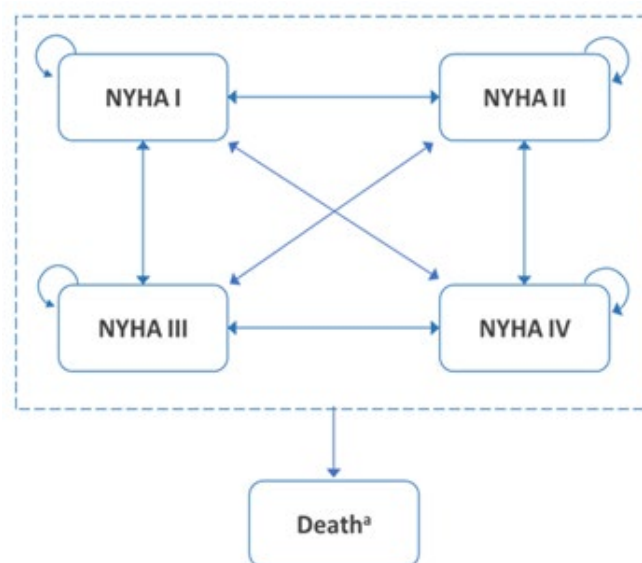


2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model, der består af i alt fem gensidigt udelukkende stadier; fire NYHA-klasser og stadiet død. Se modelstrukturen i Figur 10. Fra hver NYHA-klasse kan patienterne bevæge sig til en anden NYHA-klasse, forblive i deres nuværende NYHA-klasse eller dø.

Ansøger anvender i den første modelcyklus den initiale fordeling mellem NYHA-klasser i baseline populationen fra EXPLORER-HCM som udgangspunkt. Her var der 72,9 % og 27,1 % af patienterne i hhv. NYHA II og NYHA III.

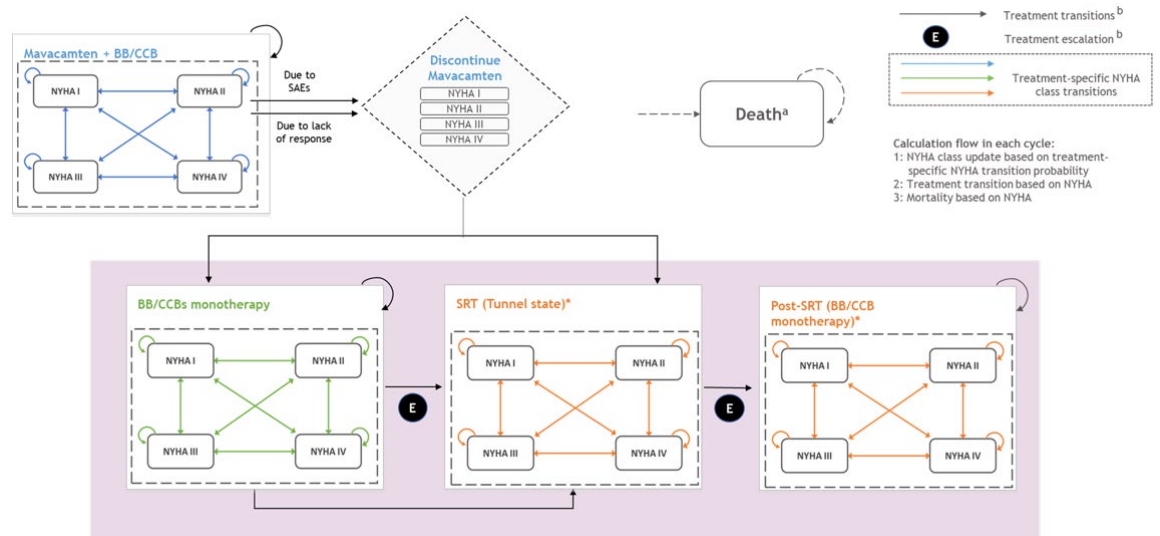
Transitionssandsynlighederne mellem stadierne beskrives i afsnit 4.1.



^a Dødstadiet er absorberende og kan nås fra alle ikke-dødelige helbredstilstande.

Figur 1. Forsimpleret modelstruktur

I modellen er også indlagt forskellige tunnelstadier der skal modellere efterfølgende behandling for de patienter, som stopper behandlingen med mavacamten og dem der eskalere til behandling med SRT, dette er vist i Figur 2.



^a Dødstadiet er absorberende og kan nås fra alle ikke-dødelige helbredsstadiet.

^b Transitioner er baseret på NYHA-klasse.

Figur 2. Helbredsstadier og modelstruktur

Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.

Ansøger antager i deres base-case, at patienter der ophører med mavacamten beholder den NYHA-klasse de var i, men inkluderer en mulighed for tilpasning af modellen så patienter kan revertere til deres oprindelige NYHA-klasse ved ophør.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at anvendte model kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinerådet ændrer antagelse omkring behandlingsophør, så patienterne reverterer til deres oprindelige NYHA-klasse ved ophør.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk søgning, fordi ansøgningen er baseret på head-2-head-studier, hvor mavacamten sammenlignes med placebo. Standardbehandling med betablokker eller calciumkanalblokkere gives i begge studiearme.

Ansøger vælger primært at anvende data fra fase 3-studiet EXPLORER-HCM, som undersøger patienter i NYHA-klasse II-III [8].



Ansøger har også inkluderet data fra fase 3-studiet VALOR-HCM, som undersøger patienter med sværere symptomer primært i NYHA-klasse III, og som opfylder kriterier for SRT-behandling [9]. Dette afspejler ikke EMA-indikationen, hvorfor VALOR-HCM alene er inkluderet for sikkerhedsdata. Derudover inkluderer ansøger sikkerheds- og doseringsdata fra fase 2-studiet PIONEER-HCM [10].

Ansøger inkluder også data fra et igangværende langtidsstudie, MAVALTE, som inkluderer patienter der indgik i EXPLORER-HCM.

Ansøger foreslår en placering af mavacamten i behandlingsalgoritmen før SRT ved utilstrækkelig effekt af den nuværende medicinske behandling. Ansøger mener dermed, at SRT ikke er en komparator for mavacamten, og ansøger har derfor ikke baseret deres ansøgning på en litteratursøgning for SRT. Ansøger har eftersendt en systematisk litteratursøgning men har ikke inkluderet resultater fra den i ansøgningen.

Ansøger inkluder som ny evidens til revurderingen real world evidence (RWE) for 22 måneder fra the Mavacamten Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [11].



3.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Kliniske studier inkluderes i vurderingen

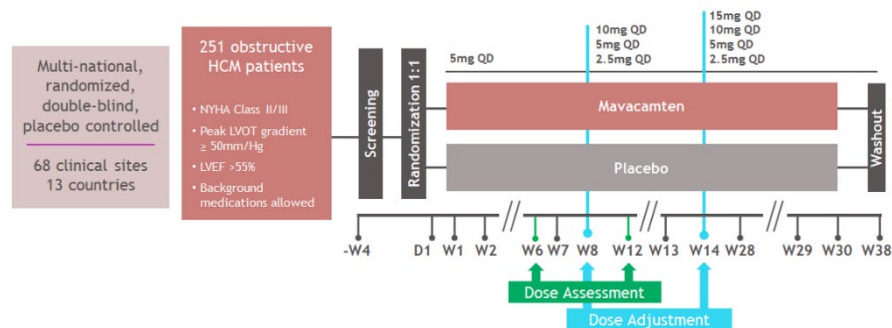
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål (opfølgningstid)	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EXPLORER-HCM, NCT03470545	oHCM NYHA-klasse II og III	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)	NYHA-klasse, pVO ₂ , LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører, målinger fra magnetisk resonans, sikkerhed (30 uger + plus LTE (166 uger))	NYHA-klasse, livskvalitet ved EQ-5D-5L
VALOR-HCM, NCT04349072	oHCM-kandidater til SRT (primært NYHA-klasse III)	Mavacamten (n=56)	Placebo (n=56)	Egnet til SRT, NYHA-klasse, LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører, sikkerhed (16 uger+LTE (128 uger))	Sikkerhed
Mavacamten REMS program	oHCM patienter fra USA. Real world data fra første 22 mdr af REMS program.	Mavacamten (n=5573)	-	Sikkerhed, LVOT-gradient, dosering	-
Patel et al 2026	Retrospektivt, observationsbaseret kohortestudie baseret på real-world data fra elektroniske patientjournaler (TriNetX) fra oHCM patienter fra USA	Mavacamten (n=550)	SoC (n=12.234)	Komposit kardiovaskulært outcome (VT/VF, hjertestop eller død) samt HFrEF (median 19 mdr)	-
Jensen et al 2011	Registerbaseret studie over TASH procedurer i Skandinavien	TASH (n=313)	-	LVOT-gradient, NYHA-klasse og tilfælde af synkope, komplikationer og dødelighed (gennemsnit 2,9 år)	-
Veselka et al 2016	Registerbaseret studie over TASH procedurer i europæisk register.	TASH (n=1275)	-	NYHA-klasse, LVOT og dødelighed (median 3,9 år)	-



3.1.1 EXPLORER-HCM

EXPLORER-HCM er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, fase 3-studie med voksne patienter (n=251) med oHCM. Patienter skulle være i NYHA klasse II og III, have LVEF $\geq 55\%$ og have LVOT-peakgradient ≥ 50 mmHg i hvile eller med provokation på tidspunktet for oHCM-diagnosticering og Valsalva LVOT-gradient ≥ 30 mmHg ved screening. Deltagere skulle kunne udføre ergometertest til vurdering af maksimalt iltforbrug. Studiet sammenligner mavacamten vs. placebo ved 30-ugers behandling.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 stratificeret ud fra NYHA-klasse (II eller III) ved baseline, nuværende behandling med betablokkere (ja eller nej) og typen af ergometer (løbebånd eller motionscykel) anvendt til vurdering af maksimalt iltforbrug (pVO2).



Figur 3. Studiedesign EXPLORER-HCM

Studiets primære endepunkt omfattede en ændring ved uge 30 i motionskapacitet målt vha. pVO2 og symptomer målt vha. NYHA-funktionsklassifikation, defineret som en forbedring i pVO2 med $\geq 1,5$ ml/kg/min. og en forbedring i NYHA-klasse med mindst 1 ELLER en forbedring af pVO2 med $\geq 3,0$ ml/kg/min. og ingen forværring i NYHA-klasse.

Sekundære endepunkter af relevans for denne vurdering er: ændring i NYHA-klasse og pVO2 som selvstændige endepunkter, ændring i LVOT-gradienter og livskvalitet – alle ved uge 30. Biomarkører NT-proBNP og kardielt troponin, ekkokardiografimål og endepunkter fra substudiet, som måler på hjertets størrelse og struktur med cardiac magnetic resonance imaging inkluderes også i det omfang, det er relevant.

Efter 30-ugers behandling var der en 8-ugers washout fase.

3.1.2 VALOR-HCM

VALOR-HCM er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie med en varighed på 16 uger hos 112 patienter med symptomatisk oHCM, som var egnede til septal reduktionsbehandling (SRT). Patienter med svær symptomatisk lægemiddelrefraktær oHCM og NYHA-klasse III/IV eller NYHA-klasse II med anstrengelsesudløst synkope eller nærsynkope blev inkluderet i studiet. Patienterne skulle have LVOT-peakgradient ≥ 50 mmHg i hvile eller med provokation og LVEF $\geq 60\%$. Patienterne skulle være henvist eller under aktiv overvejelse til SRT inden for de foregående 12 måneder og skulle aktivt have overvejet at få en tid til indgrebet.



Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få behandling med mavacamten eller placebo én gang dagligt. Dosis blev justeret regelmæssigt inden for dosisintervallet 2,5 mg til 15 mg.

Det primære endepunkt var sammensat af:

- at patienten besluttede at fortsætte med SRT før eller ved uge 16 eller
- patienter, som forblev egnede til SRT (LVOT-gradient på ≥ 50 mmHg og NYHA-klasse III-IV, eller NYHA-klasse II med anstrengelsesudløst synkope eller nærsynkope) ved uge 16.

Øvrige endepunkter af relevans er: Ændring i LVOT-gradient, NYHA-klasse og livskvalitet ved uge 16. Efter uge 16 krydsede alle patienter over til mavacamten. Data er opgjort frem til uge 56.

3.1.3 Long term extension af EXPLORER-HCM og VALOR-HCM

Patienter, som gennemførte studierne, kunne genoptage behandling med mavacamten i et open-label longterm extension studier EXPLORER-LTE VALOR-LTE.

Formålet med disse studier er at undersøge langtidseffekt og sikkerhed ved mavacamten.

EXPLORER-LTE [12]

Studiet er et open-label langtidsopfølgingsstudie. Deltagerne var patienter, som tidligere havde gennemført det randomiserede fase 3-studie EXPLORER-HCM, og som efterfølgende fortsatte i forlængelsesstudiet. Alle patienter modtog mavacamten, og der indgik derfor ingen kontrolgruppe. Patienterne blev fulgt med regelmæssige kliniske vurderinger, ekkokardiografi og måling af symptomer, funktionsevne og biomarkører. Ved den rapporterede analyse var den mediane opfølgningstid 166 uger.

Af de 244 patienter, der gennemførte det oprindelige studie EXPLORER-HCM, valgte 231 patienter (94,7 %) at fortsætte i langtidsopfølgingsstudiet. Ved den seneste analyse fortsatte 211 patienter (91 %) fortsat behandlingen med mavacamten

VALOR-LTE

Studiet er et open-label, langtidsopfølgingsstudie. Deltagerne var patienter, som tidligere havde gennemført det randomiserede fase 3-studie VALOR-HCM, og som efterfølgende fortsatte i forlængelsesstudiet. Alle patienter modtog mavacamten, og der indgik derfor ingen kontrolgruppe.

Ved uge 128 indgik 108 patienter i analysen. Studiets primære endepunkt var andelen af patienter, som enten gennemgik SRT eller fortsat opfyldte kriterierne for SRT. Der blev samtidig evalueret symptomer, funktionsevne, ekkokardiografiske parametre og sikkerhed.

Ved afslutningen af studiet fortsatte 88 % efterfølgende med kommercielt tilgængelig mavacamten.



3.1.4 REMS program (RWE) [11]

REMS-programmet er en real-world evidens (RWE) undersøgelse af mavacamten hos patienter med oHCM i USA efter godkendelse [11]. Alle inkluderede patienter havde modtaget mindst én dosis i perioden 28. april 2022 til 27. februar 2024, og behandlingen blev givet i doser på 2,5-15 mg dagligt. Patienterne blev fulgt med regelmæssige kliniske og ekkokardiografiske vurderinger (baseline, uge 4, 8 og 12 samt hver 12. uge herefter). I alt indgik 6.299 patienter, og studiet havde ingen komparator.

De rapporterede endepunkter omfattede forekomst af nedsat venstre ventrikel-ejektionsfraktion (LVEF < 50%), forekomst af klinisk hjertesvigt med behov for indlæggelse samt en kombination heraf. Derudover indgik analyser af ordinerede doser over tid, ændringer i LVOT-gradient (vLVOT), lægemiddelinteraktioner og rådgivning (inkl. samtidig medicin) samt patienternes compliance med REMS-databasen.

3.1.5 Patel et al. 2026 [13]

Studiet er et retrospektivt, observationsbaseret kohortestudie baseret på real-world data fra elektroniske patientjournaler (TriNetX) fra USA. I alt indgår 12.784 patienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, hvoraf 550 behandles med mavacamten og 12.234 modtager standard behandling. Data er baseret på en inklusionsperiode fra april 2022 til august 2024 med median 19 mdrs. opfølgning.

Patienterne identificeres via diagnose- og behandlingskoder og opdeles i ikke-randomiserede eksponeringsgrupper. På grund af forskelle mellem grupperne anvendes inverse probability weighting til at justere for observerede baselinekarakteristika. Det primære endepunkt er et komposit kardiovaskulært outcome (VT/VF, hjertestop eller død), analyseret som tid til første hændelse, mens sikkerhed bl.a. vurderes ved forekomst af HFrEF som udtryk for påvirkning af systolisk funktion.

3.1.6 Jensen 2011 [3]

Jensen 2011 rapporterer data fra 313 procedurer (1999-2001) af TASH i 279 oHCM-patienter fra 4 behandlingscentre i Skandinavien. Data er opsamlet i en skandinavisk database (www.scand-hocm.org). Alle centre var højt specialiserede ift. TASH. Patienterne skulle have symptomer svarende til NYHAIII-IV trods medicinsk behandling og hvile LVOT > 30 mm Hg (1 center), <50 mmHG (3 centre) eller <100 mmHg ved provokation. Patienterne blev fulgt for LVOT-gradient, NYHA-klasser og tilfælde af synkope. Studiet rapporterede også på komplikationer og dødelighed sammenlignet med en normal dansk population. Patienterne var i gennemsnit 59 år. Symptomer og funktionsklasse blev målt 1.033 gange, svarende til 1-8 målinger pr. patient, og der blev lavet 594 ekkokardiografier over en gennemsnitlig opfølgningstid på $2,9 \pm 2,6$ år.

3.1.7 Veselka 2016 [14]

Veselka 2016 rapporterer data fra Euro-ASA-registret på 1.275 patienter med symptomatisk oHCM (NYHAIII-IV og LVOT>50mmHg), som er blevet behandlet med TASH fra 1996-2015 på 10 tertiære europæiske behandlingscentre herunder Gentofte



Danmark. Patienter blev fulgt 3-6 mdr. efter TASH og derefter hvert år. Studiet undersøgte, NYHA-klasse, LVOT og dødelighed. Patienterne var i gennemsnit 58 år og blev fulgt i median 3,9 år [IQR 1,4-7,4 år].

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati i New York Heart Association, NYHA, klasse II og III.	Populationens karakteristik svarer overordnet set til de tilsvarende patienter i klinisk praksis og til indikationen. NYHA-klassifikation er ikke et objektivi mål og ønske om mere behandling vil afhænge af symptombyrde og af hvilken effekt og sikkerhedsprofil en evt. ny behandling vil kunne tilbyde. Medicinrådet vurderer at behandlingen primært er relevant i NYHA-klasse III	Samme population er anvendt i cost-utility-analysen i scenarie 1. Der er tilføjet en omkostningsanalyse uden ligeværdighed som sammenligner med SRT som scenarie 2 for at belyse NYHA-klasse III populationen separat.
Intervention	Mavacamten peroral én gang daglig. 2,5, 5, 10 eller 15 mg. Dosis justeres ud fra ekkokardiografi - respons målt ved LVOT gradient og risiko for lav LVEF. Baggrundsbehandling er betablokkere eller calcium kanal blokkere.	Dosering svarer til produktresuméet.	Dosis udregnes baseret på studiedata.
Komparator	Placebo. Baggrundsbehandling er betablokkere (BB) eller calcium kanal blokkere (CCB).	Den medicinske baggrundsbehandling er retvisende, men SRT i form af alkohol septal ablation eller myektomi er en væsentlig del af nuværende standardbehandling for patienter med symptomer svarende til NYHA-klasse III. Behandlingen indgår i den	Nuværende standardbehandling bestående af medicinsk behandling efterfulgt af SRT i scenarie 1. SRT i scenarie 2.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		sundhedsøkonomiske model som efterfølgende behandling. Medicinrådet ønsker også at sammenligne effekten og sikkerheden af mavacamten med SRT og har tilføjet denne sammenligning på eget initiativ.	
Effektmål	NYHA-klasse, pVO2 LVOT-gradienter, livskvalitet, kardielle biomarkører, målinger fra ekkokardiografi og fra magnetisk resonans.	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af primært effektmål. Medicinrådet udvælger effektmål fra ekkokardiografien og magnetisk resonans som vurderes mest relevante.	Modellen er baseret på ændring i NYHA-klasse og tilhørende livskvalitet fra EXPLORER-HCM. Overlevelse modelleres med eksterne data.

3.2.1 Population

EXPLORER-HCM: Demografi og sygdomskaraktistika ved baseline var afbalanceret mellem mavacamten og placebo (se bilag A). Gennemsnitsalderen var 59 år, 54 % (mavacamten) vs. 65 % (placebo) var mænd, middelværdien for body mass index (BMI) var 30 kg/m², middelværdien for hjertefrekvens var 63 slag pr. minut, middelværdien for blodtryk var 128/76 mmHg, og 90 % var kaukasiere. Ved baseline var ca. 73 % af de randomiserede forsøgspartagere NYHA-klasse II, og resten var NYHA-klasse III. Middelværdien for LVEF var 74 %, og middelværdien for Valsalva LVOT var 73 mmHg. 8 % havde tidligere gennemgået septal reduktionsbehandling, 75 % fik betablokkere, 17 % fik calciumantagonister, 14 % havde atrieflimren i anamnesen og 23 % havde en ICD-enhed.

VALOR-HCM: Demografi og sygdomskaraktistika ved baseline var afbalanceret mellem mavacamten og placebo (se bilag A). Gennemsnitsalderen var 60,3 år, 51 % var mænd, middelværdien for BMI var 31 kg/m², middelværdien for hjertefrekvens var 64 slag pr. minut, middelværdien for blodtryk var 131/74 mmHg, og 89 % var kaukasiere. Ved baseline var ca. 7 % af de randomiserede forsøgspartagere NYHA-klasse II, og 92 % var NYHA-klasse III. 46 % fik betablokkere som monoterapi, 15 % fik calciumantagonister som monoterapi, 33 % fik en varierende kombination af betablokkere og calciumantagonister, og 20 % fik disopyramid alene eller i kombination med anden behandling.



Medicinerådets vurdering af population

Populationen i EXPLORER-HCM svarer tilstrækkeligt overens med de tilsvarende patienter i dansk praksis. Medicinerådet vurderer dog, at patienter kan være lidt yngre i studiet, og at der er færre komorbiditeter, end hvad forventes i dansk praksis.

Ønske om mere behandling vil afhænge af symptombyrde og af hvilken effekt og sikkerhedsprofil der forventes ved en evt. ny behandling. Patienter med NYHA-klasse II er ikke nødvendigvis særlig påvirkede af deres sygdom, hvorfor man i nuværende praksis afventer yderligere behandling med SRT primært i NYHA-klasse III. Det er Medicinerådets vurdering, at en tilsvarende tilgang vil gælde for mavacamten. NYHA-klassifikation er dog ikke et objektivi mål.

Data fra EXPLORER-HCM-studiet indgår i den sundhedsøkonomiske model.

Populationen i VALOR-HCM svarer tilstrækkeligt overens med tilsvarende patienter i dansk praksis, som er egnede til SRT. Studiet er foretaget på centre i USA. I dansk praksis vælger 60 % septal alkohol ablation fremfor myektomi, mens de fleste i studiet er henvist til myektomi. Dette skyldes forskelle i praksis mellem USA og Danmark. Disopyramid bruges ikke i Danmark. Ca. 50 % har haft tilfælde af synkope, hvilket er tilsvarende til dansk praksis.

3.2.2 Intervention

Mavacamten har indikation fra EMA til behandling af voksne patienter med symptomatisk (NYHA-klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Behandlingen bør kun opstartes, hvis LVEF > 55 %.

Kapsel til oral anvendelse én gang dagligt. Doseringsintervallet er fra 2,5 mg til 15 mg (enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg).

[REDACTED]

Mavacamten gives i tillæg til standardbehandling med betablokkere (BB) og calcium-kanal blokkere (CCB) ved fortsatte symptomer og obstruktion.

Startdosis afhænger af CYP2C19-fænotype (dårlig vs. intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig metabolisator). Doseringen tilpasses herefter ud fra ekkokardiogramstyret dosering ud fra effekt på LVOT-gradient ved Valsalva manøvre og sikkerhed ift. påvirkning af LVEF. Patienten skal vurderes for tidligt respons i uge 4 og uge 8 og herefter i uge 12. Ved dosisjustering vurderes efter 4 uger. Når vedligeholdelsesdosis er etableret, bør patienten vurderes hver 6. måned. Til alle tidspunkter skal laves ekkokardiografi. Hvis patientens LVEF er < 50 %, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, og indtil LVEF igen er ≥ 50 %.

Interaktioner:

Ved intermediær, normal, hurtig og ultrahurtig CYP2C19-metaboliseringsstatus metaboliseres mavacamten primært af CYP2C19 og i mindre grad af CYP3A4. Ved dårlig CYP2C19- metaboliseringsstatus metaboliseres mavacamten hovedsagelig af CYP3A4 (se pkt. 5.2). CYP2C19- hæmmere/-induktorer og CYP3A4-hæmmere/-induktorer kan således



påvirke clearance af mavacamten og øge/reducere plasmakoncentrationen af mavacamten. Der er derfor mulighed for interaktion med andre lægemidler, som kan medføre dosisjustering af mavacamten.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen og monitorering forventes at svare til dansk klinisk praksis.

Den ekkokardiogramstyrede dosering forventes at være ressourcekrævende i patienternes første år og indtil stabil dosering er fundet. Antallet af ambulante besøg vil være let øget med minimum 5 ekkokardiografier per patient det første år og herefter to årligt.

3.2.3 Komparator

I studierne sammenlignes mavacamten med placebo. Underliggende behandling er overvejende betablokker og calciumkanal blokkere. Nogle patienter i studiet og i dansk praksis får ingen underliggende medicinsk behandling, fx hvis de har intolerable bivirkninger.

Ved utilstrækkelig effekt og fortsatte svære symptomer fortsættes i dansk praksis til SRT i form af TASH eller myektomi. SRT indgår ikke som komparator i mavacamten studieprogram, men i VALOR-HCM er det undersøgt, om mavacamten kan udskyde/forhindre behovet for SRT.

Medicinrådets vurdering af komparator

Placebo (BB/CBB) som komparator svarer til dansk klinisk praksis. Medicinrådet ønsker dog også en sammenligning af effekt og sikkerhed mellem mavacamten og SRT i form af TASH, da denne behandling indgår som en betydelig del af dansk klinisk praksis for patienter i NYHA-klasse III. Ansøger ønsker ikke at levere denne sammenligning, hvorfor Medicinrådet selv udfører en sammenligning med SRT i en omkostningsanalyse uden ligeværdighed.

3.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for mavacamten vs. placebo for NYHA-klasse, pVO₂, LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører, målinger fra ekkokardiografi og magnetisk resonans af hjertet fra de randomiserede kliniske studier. Virksomheden har også indsendt observationelt data på et komposit kardiovaskulært outcome (VT/VF, hjertestop eller død), analyseret som tid til første hændelse.

Medicinrådets vurdering af effektmål

De indsendte effektmål er relevante for at vurdere mavacamten effekt. Medicinrådet opgr ikke de kompositte endepunkter fra de randomiserede studier. Medicinrådet udvælger de effektmål, som de finder relevante at medtage i vurderingen, se afsnit 3.3.2.



3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Direkte sammenligning med placebo (BB/CBB). Ansøger opgør EXPLORER-HCM og VALOR-HCM separat.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers direkte sammenligning med placebo og foretager selv en naiv sammenligning mellem mavacamten og TASH baseret på registerdata, indeholdende data fra dansk praksis.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater fra EXPLORER-HCM i uge 30

Effektmål	Mavacamten	Placebo	Resultat
Forbedring ≥ 1 i NYHA-klasse	80 (65 %)	40 (31 %)	34 %-point (22; 45)
NYHA-klasse=1	61 (50 %)	27 (21 %)	-
pVO2 mL/kg per min	1,4 (SD 3,1), n=120	-0,1 (SD 3,0), n=125	1,4 (0,6; 2,1)
Post-exercise LVOT-gradient mmHG	-47 (SD 40), n=117	-10 (SD 30), n=122	-35,6 (-43,2; -28,1)
Ændring fra baseline			
Valsalva LVOT-gradient mmHG	-49 (34,4)	-12	-
Ændring fra baseline			
Hvile LVOT-gradient mmHG	-39	-6	-
Ændring fra baseline			
Post-exercise LVOT < 50 mmHG (Tærskelværdi for SRT)	75 (74 %), n=101	22 (21 %), n=106	53 %-point (42; 65)
Post-exercise LVOT < 30 mmHG (Tærskelværdi for obstruktion)	64 (57 %), n=113	8 (7 %), n=114	50 %-point (39; 60)
Komplet respons (NYHA=1 og alle LVOT ≤ 30)	32 (27 %), n=117	1 (1 %), n=126	26,6 %-point (18,3; 34,8)
Livskvalitet (KCCQ-CCS)	13,6 (14,4), n=92	4,2 (13,7), n=88	9,1 (5,5; 12,7)



3.3.3 NYHA-klasse

NYHA-klasse anvendes i denne vurdering til at bestemme funktionsniveau, hvilket er væsentligt for patienter. NYHA-klasse vurderer symptomer fra hjertet og inddeles I-IV. NYHA-klasse er vigtig ift. bestemmelse af symptomer/funktion hos den enkelte patient, men det er ikke et objektivi endemål. En del variation og placeborespons kan derfor forventes. I studiet bestemmes NYHA-klasse af investigator.

Hos patienter med hjertesvigt forventes generelt en sammenhæng mellem dødelighed og NYHA-klasser. Det er imidlertid ikke veletableret, at ændringer i NYHA-klasse hos oHCM-patienter giver en tilsvarende forbedring af overlevelse. Dette skyldes blandt andet andre forhold ved sygdommen, som ikke nødvendigvis påvirker NYHA-klassificering. NYHA-klassificeringen er et symptom mål, mens risikoen for død ved oHCM også påvirkes af en række andre sygdomsrelaterede faktorer, herunder strukturelle hjertemorfologiske forhold, arytmier og risiko for pludselig hjertedød. I studier af overlevelse efter TASH har alder, septum tykkelse før TASH, NYHA-klasse før TASH og LVOT-gradient ved sidste opfølgning vist sig at være associeret med overlevelse [14].

Tabel 5. Resultater for NYHA-klasse

	EXPLORER-HCM uge 30		VALOR-HCM uge 16		TASH, median 3,9 år
	Mavacamten, N=123	Placebo, N=128	Mavacamten, N=55	Placebo, N=53	TASH, N =1275
Andel, der forbedrer NYHA-klasse ≥ 1	65 %	31 %	62,5 %	21,4 %	86 %
	Forskel: 34 %-point (22; 45)		Forskel: 41 %-point (24; 58)		
NYHA-klasse = 1	50 %	21 %	-	-	-

Ved mavacamten-behandling i EXPLORER-HCM opnåede 65 % en forbedring i NYHA-klasse ≥ 1 sammenlignet med 31 % i placebogruppen efter 30 uger. VALOR-HCM viste tilsvarende resultater med mavacamten 62,5 % vs. placebo 21,4 % efter 16 uger.

Data fra Euro-ASA-registeret med 1.275 patienter, som har gennemgået TASH, har vist, at ved en median opfølgningstid på 3,9 år opnåede 86 % en forbedring i NYHA-klasse. Der var ingen kontrolgruppe til sammenligning [14].

Andel der opnår en forbedring i NYHA-klasse er ikke opgjort i Jensen 2011 [15]. Der beskrives i stedet at andelen af patienter der var i NYHA-klasse III/IV efter 1 års opfølgning var reduceret fra 94 % ved baseline til 21 % ved follow-up.



Medicinrådets vurdering af NYHA-klasse

Sammenlignet med placebo har mavacamten vist en klinisk relevant effekt på forbedring af NYHA-klasse. Effekter fra EXPLORER-HCM og VALOR-HCM er ensartede.

Der mangler kliniske randomiserede studier af septal reduktions terapi (inklusive alkohol septal ablation) både sammenlignet med hinanden og sammenlignet med mavacamten.

Registerstudiet, som undersøger effekten af TASH, er baseret på data fra tertiære centre, hvilket har afgørende betydning for effekten. Der indgår danske patienter i studiet og resultaterne fra registerstudiet svarer ligeledes overens med Medicinrådets forventning til effekten af TASH baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis (80-90 % behandlings-succes).

Der er betydelige forbehold ved at sammenligne observationelle data med data fra kliniske studier. Ved en naiv sammenstilling af studiedata synes effekten af TASH at være numerisk større end observeret med mavacamten i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. Dog er data for forskelligartet til at kunne drage endelige konklusioner.

Fremskrivning af NYHA-klasse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske analyse fremskrives NYHA-klasse ved en estimeret årlig rate for sygdomsprogression, fremskrevet fra den NYHA-klasse som patienterne havde opnået ved uge 30. Dette er beskrevet i afsnit 4.1 og 4.2.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for NYHA-klasse

Se afsnit 4.2.

3.3.4 PVO2

pVO2 bestemmes ved maks. test på løbebånd eller cykel. Arbejdtest laves også i klinisk praksis. Testen er et objektivi mål for fysisk performance og kan være et godt effektmål for funktion. Betablokkere kan dog påvirke resultatet af en arbejdstest, grundet virkningen på makspuls. Derfor er effektmålet sværere at lægge vægt på i denne vurdering, hvor mange patienter får betablokkere (74 % i EXPLORER-HCM).

Tabel 6: Resultater for pVO2

EXPLORER-HCM (30 uger)	Mavacamten	Placebo	Forskel
pVO2 (mL/kg per min) ændring fra baseline	1,4 (3,1), N=120	-0,1 (3,0), N=125	1,4 (0,6; 2,1)

PVO2 er kun målt i EXPLORER-HCM. Efter 30 uger ses en forbedring i pVO2 fra baseline med mavacamten og ikke med placebo. Sammenlignet med placebo ses en forbedring på 1,4 mL/kg per min.

Effekten på pVO2 var større hos patienter, som ikke var behandlet med betablokkere (1,1 [SD 3,1] mL/kg pr. min) vs. (2,2 [3,0] mL/kg pr. min). Ansøger forklarer dette med den velkendte effekt af betablokkere på performance grundet påvirkning af makspulsen.



Medicinrådet har ikke kendskab til studier, som undersøger pVO2 efter TASH.

Medicinrådets vurdering

En effekt på 1,4 mL/kg per min i pVO2 anses for værende af lille størrelsesorden. Effektens størrelsesorden svarer til den, som kan opnås med træning i RESET-HCM study [16]. Grundet påvirkning fra underliggende behandling med betablokkere vurderes effekten på andre effektmål, som ikke påvirkes af betablokkere, at være mere relevant for denne vurdering.

3.3.5 LVOT-gradient (left ventricular outflow tract gradient)

LVOT-gradient er et mål for graden af obstruktion. Behandling af oHCM styres delvist af LVOT-gradienter, ligesom LVOT-gradient indgår i risikoberegneren for pludselig død. En værdi på LVOT > 30 er tærskelværdien for obstruktion og har vist en association til højere NYHA-klasse og død [17]. En værdi på LVOT > 50 er tærskelværdien for at tilbyde septal reduktions terapi. Målingen korrelerer med funktionsniveau for en del patienter, men andre forhold i hjertet kan være medvirkende årsag til symptomer hos nogle patienter. Ligesom ved NYHA-klasse kan der forventes en vis sammenhæng mellem LVOT-gradient og overlevelsen, men overlevelse er også påvirket af en række andre forhold omkring sygdommen og hjertet.

LVOT-gradient måles ved ekkokardiografi (ultralydsundersøgelse af hjertet). Der måles i studiet både i hvile, ved Valsalva-manøvre og *post-exercise*. LVOT i hvile og ved Valsalva-manøvre måles løbende, mens postexercise LVOT måles ved baseline og efter 30 uger.

Tabel 7. Resultater for LVOT-gradient

	EXPLORER 30 uger		VALOR 16 uger		TASH
	Mavacamten	Placebo	Mavacamten	Placebo	TASH
Post-exercise LVOT gradient mmHG	-47 (SD 40), N=117	-10 (SD 30), N=122	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)	
Ændring fra baseline					
	Forskel: -35,6 (-43,2; -28,1)		Forskel: -37,2 (-48,1; -26,2)		
Valsalva LVOT gradient mmHG	-47 (40)	-10 (30)	-45,2 (28,5)	0,4 (29,7)	Ændring fra 93 mmHg til 21mm Hg efter 1 år
Ændring fra baseline					N=311 (Jensen 2011) [15]
			Forskel: -47,6 (-58,2; -37,0)		



	EXPLORER 30 uger		VALOR 16 uger		TASH
Resting LVOT gradient mmHG	-39	-6	-36,0 (28,8)	-1,5 (26,5)	Ændring fra 58 mmHg til 12 mmHg efter 1 år
Ændring fra baseline					N=311 (Jensen 2011) [15]
					Ændring fra 67 til 16 mmHg efter median 3,9 år
					N=1275 (Veselka 2016) [14]
			Forskel: -33,4 (-42,3; -24,5)		
Patienter, som er egnet til SRT*			10 (17,9 %)	43 (76,8 %)	
			Forskel: -58,9 %-point (-74; -44)		
Post-exercise LVOT < 50	75 (74 %), N=101	22 (21 %), N=106			
(Tærskelværdi for SRT)					
			Forskel: 53 %-point (42; 65)		
Post-exercise LVOT < 30	64 (57 %), N=113	8 (7 %), N=114			
(Tærskelværdi for obstruktion)					
			Forskel: 50 %-point (39; 60)		

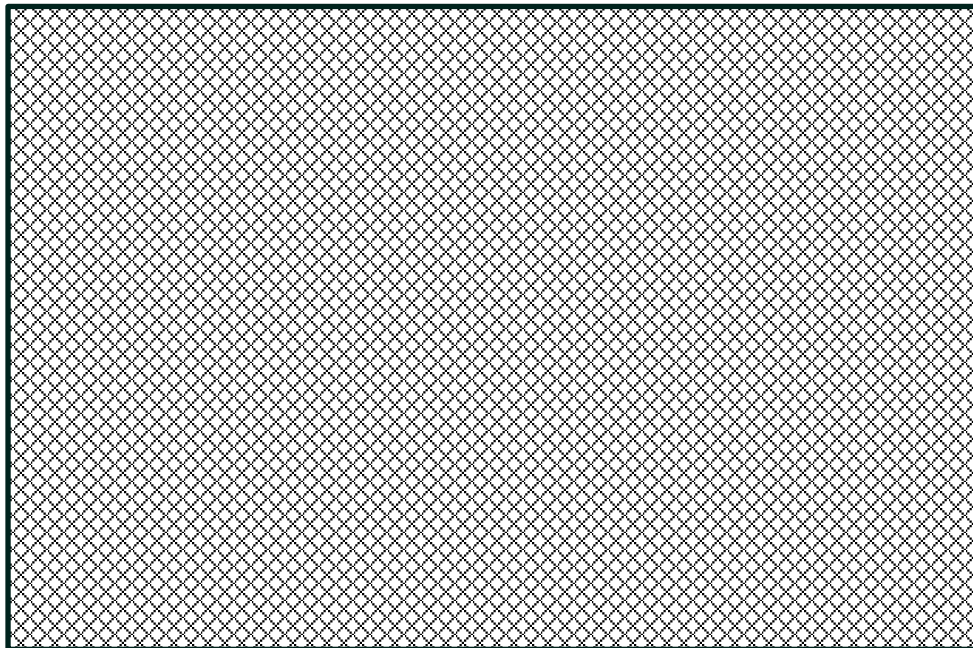
* Definieret som LVOT > 50% i hvile, ved valsvalva og post-exercise og ingen forbedring i NYHA-klasse



Behandling med mavacamten kunne sænke LVOT-gradienter i både EXPLORER-HCM og VALOR-HCM sammenlignet med placebo. Post exercise LVOT-gradient blev sænket med 35-37 mmHg for mavacamten sammenlignet med placebo, mens LVOT i hvile blev sænket med ~33 mmHg. Resultaterne var ensartede mellem EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. I EXPLORER-HCM havde 57 % af patienterne, behandlet med mavacamten, ikke længere obstruktion sammenlignet med 7 % i placebo-armen.

I VALOR-HCM var kun 18 % fortsat egnede til SRT efter mavacamten sammenlignet med 76,8 % i placebo-armen. Egnethed er defineret som LVOT > 50 % i hvile, ved Valsalva og post-exercise og ingen forbedring i NYHA-klasse.

Effekten af mavacamten på LVOT-gradient er reversibel i EXPLORER-HCM. 8 uger efter behandlingsophør (uge 38) var LVOT-gradienter tilbage ved baseline både i hvile og ved Valsalva-manøvre, se figur herunder fra EPAR.



Figur 4: EXPLORER-HCM: Gennemsnit (SD) Valsalva LVOT-gradient ved forskellige klinikbesøg for mavacamten og placebo

Effekten af septal alcohol ablation er opgjort baseret på skandinaviske registerdata indeholdende data fra 313 procedurer. Udløbsgradienten i hvile blev mediant reduceret fra 58 mm Hg til 12 mm Hg efter 1-års opfølgning. Udløbsgradient efter Valsalva-manøvre blev mediant reduceret fra 93 mmHg til 21 mmHg efter 1 år [15].

Effekten af TASH er ligeledes opgjort ved data fra EURO-ASA register (10 centre fra 7 europæiske lande herunder Gentofte, Danmark) indeholdende 1.275 patienter, som fik TASH [14]. Ved sidste opfølgning efter median 3,9 [IQR 1,4–7,4] år var LVOT reduceret fra 67 (36) til 16 (21).



Medicinrådets vurdering

Mavacamten kan reducere LVOT-gradienter betragteligt sammenlignet med baseline og med placebo og kan indenfor den observerede tidsperiode medføre, at flere patienter kan undlade at få SRT. Ca. halvdelen af patienterne, som er behandlet med mavacamten, har stadig obstruktion (LVOT > 30) og 25 % har obstruktion i en grad, så de er egnede til SRT (LVOT > 50).

Registerstudierne, som undersøger effekten af TASH, er baseret på data fra tertiære centre, hvilket er af afgørende betydning for effekten. Der indgår danske patienter i studierne, og resultaterne fra registerstudiet svarer ligeledes overens med Medicinrådets forventning til effekten af TASH, baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis.

Der er betydelige forbehold ved at sammenligne observationelle data med data fra kliniske studier. Ved en naiv sammenstilling af studiedata synes effekten af TASH at være numerisk større end observeret med mavacamten i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. Dog er data for forskelligartet til at kunne drage endelige konklusioner.

3.3.6 Livskvalitet ved KCCQ-CSS

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KCCQ er et velkendt patientrapporteret sygdomsspecifikt spørgeskema indenfor hjertesygdomme.

Patienter beskriver deres frekvens og alvorlighed af symptomer, deres fysiske og sociale begrænsninger i forbindelse med hjertesvigtssymptomer over de sidste 2 uger.

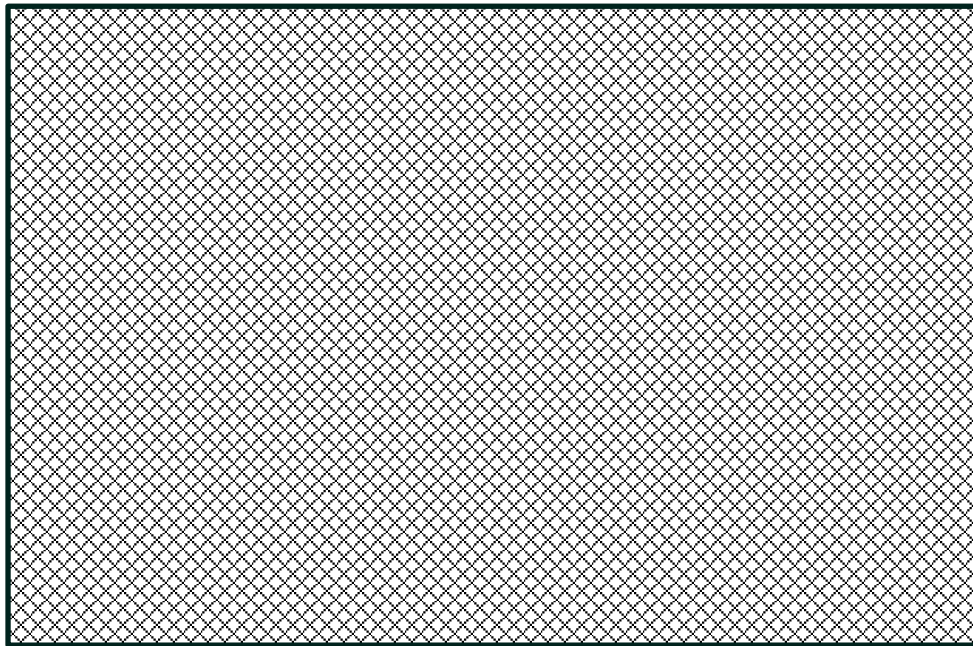
KCCQ-CSS (clinical summary score) var et sekundært endepunkt i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM.

Tabel 7: Resultater for KCCQ-CSS

	EXPLORER 30 uger		VALOR 16 uger	
	Mavacamten	Placebo	Mavacamten	Placebo
KCCQ-CSS (SD)	13,6 (14,4), N=92	4,2 (13,7), N=88	10,4 (16,1), N=55	1,8 (12,1), N=53
	9,1 (5,5; 12,7)		9,45 (4,9; 14,0)	

I begge studier ses en effekt af mavacamten vs. placebo. Effekterne er af samme størrelsesorden. I EXPLORER-HCM var der hhv. 53,9 % vs. 33,8 %, der opnåede ≥ 10 -points forbedring [8].

Efter 8-ugers udvaskning af lægemidlet i EXPLORER-HCM (uge 38) var livskvaliteten tilbage ved baseline.



Figur 5: EXPLORER-HCM: ændring fra baseline i KCCQ-CSS ved forskellige besøg, blå mavacamten, rød placebo

Medicinerådet har ikke kendskab til studier, som opgør livskvalitet efter TASH.

Medicinerådets vurdering

Mavacamten kan forbedre livskvaliteten målt ved KCCQ-CSS, hvilket stemmer overens med den effekt, som er observeret på de øvrige effektmål. Forløbet for KCCQ-CSS over 38 uger, ligner forløbet for LVOT-gradienten, idet effekten er fuldt ud reversibel efter 8-ugers udvaskning (efter 30 ugers behandling). For KCCQ-OS anses 5, 10 og 20-points forskel som hhv. en lille, moderat-stor og stor-meget forbedring [18]. Forbedringen ved mavacamten overfor placebo kan derfor anses som lille-moderat. Forbedring i livskvalitet kan ikke sammenholdes mellem mavacamten og TASH. Baseret på klinisk erfaring forventes en forbedring i livskvalitet ved TASH grundet den forbedring, der opnås i patienternes symptomer og funktionsniveau.

3.3.7 Øvrige effektmål

Kardielle biomarkører

De kardielle biomarkører NT-proBNP og kardiell troponin I er målt i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. Begge markører blev reduceret med mavacamten behandling. Efter 8-ugers udvaskning i EXPLORER-HCM var NT-proBNP tilbage til baseline, hvilket indikerer, at effekten er reversibel [8].

Ekkokardiografi

Forbedret diastolisk funktion ved mavacamten kunne ses fx ved en forbedring fra baseline af venstre atrium volumen index (LAVI) og lateral E/e' for mavacamten, mens der ikke sås en forbedring fra baseline med placebo. Udover LVOT-gradienten er disse



faktorer væsentlige for forbedret hjertefunktion i HCM. LVEF blev reduceret med $-3,9\%$ (95 % CI: $-5,3$; $-2,5$) fra baseline i EXPLORER-HCM. Effekt på LVEF gennemgås yderligere i afsnittet omkring sikkerhed.

Magnetisk resonans af hjertet

35 patienter fra EXPLORER-HCM (mavacamten $n=17$ og placebo $n=18$) fik lavet en undersøgelse af hjertet med magnetisk resonans. En eksplorativ analyse af venstre ventrikels masseindeks (LVMI) og venstre atriums volumenindeks (LAVI) viste reduktioner fra baseline hos patienter, der var blevet behandlet med mavacamten og ingen reduktion hos patienter behandlet med placebo. LVEF % blev reduceret med $-6,6\%$ fra baseline målt ved magnetisk resonans.

Medicinrådets vurdering

Mavacamten's effekt på kardielle biomarkører indikerer reduceret skade og stress i hjertet. Ud fra ekkokardiografi og magnetisk resonans er det vist, at mavacamten medfører en remodellering af hjertet, som kan have positiv effekt.

Medicinrådet har ikke kendskab til data for TASH, som måler på kardielle biomarkører før og efter behandlingen, eller har data fra ekkokardiografi eller magnetisk resonans. Ud fra klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at der også ved TASH kan ses en grad af remodellering, hvor sekundære hypertrofier i hjertet mindskes, når LVOT-gradienten udbedres.

3.3.8 Effekt i long term extension studier

EXPLORER-LTE: 94,7 % af patienterne fra EXPLORER gik videre i EXPLORER-LTE. EXPLORER-LTE viste, at behandling med mavacamten havde vedvarende klinisk effekt og en acceptabel sikkerhedsprofil gennem mere end 3 års opfølgning hos patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Der blev observeret vedvarende reduktioner i LVOT-gradienterne samt forbedringer i symptomer, funktionsevne og biomarkører. Ved uge 180 havde 74 af 95 patienter (77,9 %) forbedret deres NYHA-klasse med mindst ét niveau fra baseline, og to tredjedele af patienterne var i NYHA-klasse I. Af de 231 patienter, der blev inkluderet i langtidsstudiet, fortsatte 211 patienter (91,3 %) behandlingen ved den seneste analyse.

VALOR-HCM: VALOR-LTE viste, at behandling med mavacamten havde vedvarende klinisk effekt gennem 128 ugers opfølgning hos patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, som oprindeligt var henvist til septal reduktionsbehandling. Efter 128 uger opfyldte kun 15,7 % af patienterne fortsat kriterierne for eller havde gennemgået septal reduktionsbehandling, mens kun 6,4 % faktisk gennemgik indgrebet. Der blev samtidig observeret vedvarende reduktioner i LVOT-gradienterne samt forbedringer i symptomer og funktionsevne, idet 80,5 % af patienterne opnåede forbedring i NYHA-klasse med mindst ét niveau. Efter studiets afslutning fortsatte 88 % af patienterne behandling med mavacamten.



Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at LTE-data understøtter både langtidseffekt og sikkerhed ved mavacamten. Effekten er vedvarende, risikoen for LVEF<50 er fortsat lav og håndterbar, og en stor andel af patienter fortsætter i behandlingen.

3.3.9 Kardiovaskulære endepunkter inkl. død.

Ansøger har indsendt studiet af Patel et al. (2026) for at belyse effekten af mavacamten på kardiovaskulære endepunkter, inkl. død. Studiet er retrospektivt, observationelt kohortestudie baseret på real-world-data fra elektroniske patientjournaler (TriNetX) fra USA. I alt indgår 12.784 patienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, hvoraf 550 behandles med mavacamten og 12.234 modtager standardbehandling. Studiet brugte vægtning for at justere for observerede forskelle i baselinekarakteristika mellem grupperne.

Mavacamten var associeret med en cirka 50 % lavere hazard for det sammensatte endepunkt bestående af ventrikulær takykardi, ventrikelflimren, hjertestop eller død (HR 0,51; 95 % CI 0,28–0,93). Derudover var forekomsten af hjertesvigt med reduceret udrykningsfraktion lav og under 1 % i begge grupper.

Medicinrådets vurdering

Studiet af Patel et al. (2026) er et retrospektivt observationsstudie baseret på elektroniske journaldata, hvilket medfører flere væsentlige metodiske begrænsninger.

Vægtningen kan kun justere for målte faktorer, og her kan der opnås en rimelig balance mellem grupperne. Studiet inkluderer dog ikke væsentlige kliniske oplysninger om sygdomsgrad (fx NYHA-klasse, LVOT-gradient, anden behandling eller sygdomsvarighed), hvilket betyder, at centrale prognostiske faktorer ikke indgår i justeringen. Dette begrænser muligheden for at sikre sammenlignelige patientgrupper og øger risikoen for residualkonfounding. De nævnte faktorer kan potentielt påvirke både sandsynligheden for at modtage mavacamten og risikoen for kliniske outcomes. Dette gælder også sundhedsadfærd og socioøkonomiske forhold, som der heller ikke kan justeres for. En væsentlig begrænsning ved studiet er risikoen for selektionsbias. Patienter, der modtog mavacamten, kan forventes at adskille sig fra patienter i standard medicinsk behandling, da behandlingen typisk gives på specialiserede HCM-centre med tæt monitorering og høj ekspertise.

Studiet har herudover få hændelser i mavacamten-gruppen (n=13), hvilket giver statistisk usikkerhed. Det primære outcome er et komposit endepunkt, hvor effekten kan være drevet af enkelte komponenter med meget få events af hver type. Opfølgningstiden er relativt kort, hvilket begrænser vurderingen af langtidseffekter.

Medicinrådet vurderer, at studiet ikke kan anvendes til at understøtte en effekt på kardiovaskulære endepunkter, inkl. død, grundet de væsentlige metodiske begrænsninger.



3.4 Sammenligning af sikkerhed

Samlet set var der flere, der oplevede uønskede hændelser ved mavacamten sammenlignet med placebo (mavacamten: 87,8 % vs. Placebo: 81,3 %) på tværs af oHCM-patienter. Der var ingen tydelig forskel i alvorlige uønskede hændelser (mavacamten: 11,4 % vs. placebo: 9,4 %). De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med mavacamten er svimmelhed (17 %), dyspnø (12 %), systolisk dysfunktion (5 %) og synkope (5 %) [1]. De fleste tilfælde af dyspnø skete dog efter ophør med mavacamten.

Systolisk dysfunktion:

Det vigtigste sikkerhedssignal ved mavacamten er risiko for systolisk dysfunktion (defineret som reduceret LVEF < 50 %).

Reduktion i LVEF er forventet ud fra mavacamten's virkningsmekanisme (inhibitor for kardiell myosin). På tværs af studier var der en reduktion i LVEF efter behandling med mavacamten (EXPLORER-HCM: gns. ændring LVEF, -3,9 %-point; MAVA-LTE: gns. ændring 84 uger, -9,0 %-point; VALOR-HCM: gns. ændring LVEF, -3,4 %-point).

I EMAs assessment report beskrives, at 21 patienter (5 %) på tværs af studier oplevede et fald i LVEF til < 50 %, som førte til pausering af behandling, hvoraf 4 ophørte behandlingen permanent. Fald i LVEF var reversibel i alle patienter, og ingen patienter fik værdi < 30 i de placebokontrollerede studiefaser og i EXPLORER-LTE.

Data for VALOR-HCM ved uge 56 er opgjort i august 2023. Her sås, at LVEF < 50 % blev oplevet af 12/108 (11 %), hvoraf 2/108 oplevede en værdi på LVEF < 30 % [9].

Den ene af disse patienter døde (*sudden cardiac death*) kort tid efter behandlingsophør. En sammenhæng til mavacamten behandling kan ikke konkluderes, da patienten også tog anden medicin (disopyramide og verapamil), og dødsfaldet kan have været påvirket af den underliggende HCM-sygdom, ventrikulær arytmi, lungefibrose og lungebetændelse.

Den ekkokardiogramstyrede dosering betyder, at risikoen minimeres. Behandlingen bør kun opstartes, hvis LVEF > 55 %.

I EXPLORER-LTE, som omfattede patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, oplevede 20 af 231 patienter (8,7 %) mindst én episode med systolisk dysfunktion defineret som LVEF < 50 %. I VALOR-HCM, som inkluderede patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati henvist til septal reduktionsbehandling, blev mindst én episode med LVEF < 50 % observeret hos 15 af 108 patienter (13,9 %). I begge studier var faldet i LVEF overvejende forbigående og reversibelt efter midlertidig behandlingspause eller dosisreduktion. Dette understøtter vigtigheden af regelmæssig ekkokardiografisk monitorering under behandling med mavacamten og viser, at risikoen kan håndteres med den påkrævede monitorering herover en længere behandlingsperiode.



I REMS-programmet over 22 måneders real-world erfaring med mavacamten blev sikkerheden monitoreret hos patienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Systolisk dysfunktion med LVEF <50 % forekom hos ca. 3–4 % af patienterne, mens alvorlig reduktion i LVEF ≤30 % blev observeret hos under 1 %. De fleste tilfælde var forbigående og blev håndteret med dosisreduktion eller midlertidig seponering, hvorefter LVEF normaliseredes. Samlet viste REMS-data, at forekomsten af systolisk dysfunktion var lav, og at hændelserne i de fleste tilfælde var reversible ved tæt ekkokardiografisk monitorering og behandlingsjustering

EMAs produktresumé indeholder en advarsel vedr. systolisk dysfunktion [1]:

” Mavacamten reducerer LVEF og kan forårsage hjerteinsufficiens som følge af systolisk dysfunktion, defineret som symptomatisk LVEF < 50 %. Patienter med en alvorlig samtidig sygdom, såsom infektion eller arytmie (herunder atrieflimren eller en anden ukontrolleret takyarytmie), eller patienter, der skal gennemgå en større hjerteoperation, kan have større risiko for systolisk dysfunktion og progression til hjerteinsufficiens. Nyopståede eller forværrede tilfælde af dyspnø, brystmerter, træthed, palpitationer, ødem i benene eller forhøjelser af N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunktion og bør udløse en evaluering af hjertefunktionen. LVEF bør måles, inden behandlingen påbegyndes og overvåges nøje herefter. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen for at sikre, at LVEF forbliver ≥ 50 %”

Der blev ikke observeret andre kardiovaskulære sikkerhedsrisici i den observerede tidsperiode.

Sikkerhedsdata er opgjort fra tre populationer. 251 patienter fra EXPLORER-HCM, der modtog mindst én dosis mavacamten. Derudover er der inkluderet en sikkerhedspopulation på 231 fra EXPLORER-LTE og 108 fra VALOR-HCM som også alle modtog mindst én dosis mavacamten. En oversigt over antal patienter med uønskede hændelser er vist i Tabel 8, hvor det både er vist for den samlede mavacamten population på tværs af de tre studier og for sikkerhedspopulationen i kun EXPLORER-HCM.

De specifikke alvorlige uønskede hændelser ses i Tabel 9.

Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser

	Mavacamten, alle kombineret (N = 314)	Macvacamten, EXPLORER-HCM (N =123)	Placebo (N =128)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	████	████	████
Alvorlige AE (SAE), n (%) ¹	████	████	████
AE grad ≥ 3, n (%) ²	████	████	████



	Mavacamten, alle kombineret (N = 314)	Macvacamten, EXPLORER-HCM (N =123)	Placebo (N =128)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	■	■	■
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	■	■	■
Dødelige AE, n (%)	■	■	■

Tabel 9. Liste

over alvorlige uønskede hændelser

	Mavacamten, alle kombineret (N = 314)	Macvacamten, EXPLORER-HCM (N =123)	Placebo (N =128)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med mavacamten var atrieflimren 4,5 % og hjertesvigt 1,6 %. De samme hændelser optrådte hos hhv. 3,9 % og 0 % af patienterne behandlet med placebo.

I den sundhedsøkonomiske model blev følgende behandlingsrelaterede uønskede hændelser anvendt, som vist i Tabel 10.



Tabel 10. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model, 4 ugers rater

	Mavacamten	Placebo	Efter SRT
Synkope	0,22	0,10	0,10
Transitorisk cerebral iskæmi	0,00	0,10	0,10
Hjertesvigt	0,00	0,10	0,10
Viral gastroenteritis	0,00	0,10	0,10
Urinvejsinfektion	0,00	0,21	0,21
Reference	EXPLORER-HCM	EXPLORER-HCM	Antagelse, samme som placebo

Medicinrådets vurdering af sikkerhed for mavacamten

Systolisk dysfunktion ved LVEF < 50 % eller lavere er en bivirkning og risiko ved mavacamten. På tværs af real-world REMS-data og langtidsopfølgningsstudierne EXPLORER-LTE og VALOR-LTE ses et konsistent sikkerhedsbillede for mavacamten med lav risiko for reversibel systolisk dysfunktion. I REMS-programmet forekom LVEF <50 % hos ca. 3–4 % af patienterne, mens alvorlig dysfunktion (LVEF ≤30 %) var sjælden (<1 %). I EXPLORER-LTE blev mindst én episode med LVEF <50 % observeret hos 20 af 231 patienter (8,7 %), og i VALOR-HCM hos 15 af 108 patienter (13,9 %). På tværs af studierne var fald i LVEF i langt de fleste tilfælde forbigående og normaliserede sig efter dosisreduktion eller midlertidig behandlingspause. Samlet understøtter data, at mavacamten kan give systolisk dysfunktion hos en mindre andel patienter, men at tilstanden typisk er reversibel og håndterbar ved regelmæssig ekkokardiografisk monitorering og dosisjustering.

LVEF bør overvåges gennem hele behandlingsforløbet og patienter skal instrueres i, hvilke symptomer der bør føre til lægekontakt.

Interaktioner med lægemidler og CYP2C19-status, som kan påvirke metabolisme af mavacamten, udgør en opmærksomhed. De øvrige observerede bivirkninger er oftest ikke alvorlige.

Til sammenligning er TASH en kateterbaseret invasiv procedure, som kræver indlæggelse på hospital i 5-8 dage efter proceduren. En bivirkning ved TASH er at ca. 10 % får brug for en pacemaker pga. selve proceduren pga. atrioventrikulær blok (AV-blok). Pacemaker er en sikker behandling som fungerer for de fleste patienter. Der er en dog en lille risiko for alvorlig infektion ca. hver 7-8. år, når batteriet i pacemakern skal skiftes. Ved invasive procedurer er der også altid en procedurerisiko, selvom denne anses for meget lav ved TASH i dansk klinisk praksis. For de fleste patienters vedkommende er TASH en éngangsbehandling (10 % kræver gen-behandling).



Myektomi er et større indgreb, som udføres, hvis dette vurderes at være det bedste valg til den enkelte patient, fx hvis der er andre sygdomme i hjertet, der samtidig kan korrigeres. Myektomi har en længere rekonvalescensperiode og er forbundet med lidt større procedurerisiko i form af kirurgiske komplikationer, da det er en åben hjerteoperation. Risikoen for pacemaker er lavere end ved TASH.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er lav risiko for bias i de placebo-kontrollerede studier. Effekten af mavacamten over for placebo er dokumenteret i to fase 3-studier, som viser ensartede resultater på relevante effektmål i form af funktionsniveau, livskvalitet ved KCCQ-CSS og biomarkører. Mavacamten har vist sig at kunne erstatte SRT i den observerede behandlingsperiode i VALOR-studiet inkl. LTE. Effekterne har vist sig at være vedvarende i op til 3 år, og en stor andel af patienterne er fortsat i behandling i opfølgingsstudierne. Der er derfor få usikkerheder forbundet med effekten af mavacamten på disse effektmål, og patienterne svarer tilstrækkeligt til patienter i dansk praksis. Samtidig er det påvist, at effekten er reversibel, og det er derfor forventeligt, at patienter ved behandlingsophør vil få symptomer igen og evt. have behov for SRT efterfølgende.

Studierne måler ikke på patienternes overlevelse, og korrelationen mellem behandling og overlevelse er ikke velbeskrevet i denne patientpopulation. Effektmålene anses udelukkende som surrogatmål for overlevelse. Det er derfor usikkert, om mavacamten vil påvirke overlevelsen. Længere opfølgningstid er derfor fortsat relevant for langtidseffekter på overlevelse.

En usikkerhed ved vurderingen er en manglende sammenligning med SRT, som er en væsentlig del af standardbehandling for patienter med fortsatte symptomer trods medicinsk behandling i dansk klinisk praksis. Den naive sammenligning med registerdata for TASH er forbundet med store usikkerheder.

Samlet vurdering vedr. anvendelse af mavacamten

Mavacamten er effektivt til at reducere symptomer ved oHCM. Effekten har vist sig at være vedvarende over en flerårig periode. Der er risiko for systolisk dysfunktion målt ved LVEF<50 %. Både opfølgingsstudier og real-world-data har vist, at risikoen dog er vedvarende lav og mulig at håndtere effektivt med den påkrævede monitorering.

Medicinrådet anser mavacamten som et medicinsk alternativ til SRT til patienter med betydelige daglige symptomer svarende til NYHA -klasse III. Mavacamten er ikke dokumenteret at være mere effektivt end SRT, men det vil være en fordel for nogle patienter at kunne vælge en medicinsk behandling frem for en invasiv behandling. SRT anses som en sikker behandling, hvor der er afgørende ekspertise i dansk klinisk praksis, men alle invasive behandlinger er forbundet med en risiko, som kan være betydelig, også selvom den er meget lille. Ud fra en klinisk vurdering kan mavacamten derfor være et relevant behandlingsvalg til patienter, hvor den medicinske behandling foretrækkes,



og til de få patienter, der ikke er egnede til at gennemgå de invasive behandlinger (TASH og myektomi). Nogle patienter vil kunne foretrække en éngangsbehandling med SRT fremfor livslang medicinsk behandling.

Opstart, dosisjustering og opfølgning skal foregå på et højt specialiseret center med særlig ekspertise i hypertrofisk kardiomyopati. Før opstart af behandling skal patienterne have en verificeret oHCM-diagnose, betydelige symptomer svarende til NYHA-klasse III og der skal afholdes tværfaglig (MDT) konference for at afdække den bedste behandlingsmulighed for patienten, samt at der skal være mulighed for den påkrævede monitorering. Behandlingen skal stoppes ved manglende respons, behov for SRT og uacceptable bivirkninger.

Det er nødvendigt at monitorere patienter i mavacamten-behandling med gentagen ekkokardiografi. Dette medfører et øget ressourcetræk i form af flere ambulante besøg ved en anbefaling. En anbefaling medfører ca. 3 ekstra besøg i år 1, og efterfølgende 1 ekstra besøg per år sammenlignet med SRT.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

I modellen bevæger patienterne sig mellem de fire NYHA-klasser og død. I modellen skelnes mellem bevægelser på kort sigt (baseline til uge 30) og lang sigt (efter uge 30).

4.1.1 Transitioner på kort sigt

Transitionssandsynlighederne på kort sigt er baseret på baselinefordeling og udvikling i NYHA-klasser i EXPLORER-HCM, se Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers analyse: Transitionssandsynligheder på kort sigt fra EXPLORER-HCM

Uge	Til	Mavacamten + BB/CCB, %				BB/CCB, %			
	Fra	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Baseline til uge 4	NYHA I	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	NYHA II	29,6	69,3	1,1	0,0	10,5	88,4	1,1	0,0
	NYHA III	11,4	40,0	48,6	0,0	0,0	42,4	57,6	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



Uge	Til	Mavacamten + BB/CCB, %				BB/CCB, %			
	Fra	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Uge 4 til 6	NYHA I	70,0	30,0	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0	0,0
	NYHA II	9,3	90,7	0,0	0,0	5,1	89,8	5,1	0,0
	NYHA III	0,0	44,4	50,0	5,6	5,0	20,0	75,0	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Uge 6 til 8	NYHA I	78,6	21,4	0,0	0,0	87,5	12,5	0,0	0,0
	NYHA II	13,0	83,5	3,5	0,0	8,1	86,9	4,0	1,0
	NYHA III	0,0	12,5	87,5	0,0	0,0	15,0	85,0	0,0
	NYHA IV	0,0	100,0	0,0	0,0	N/A	N/A	N/A	N/A
Uge 8 til 12	NYHA I	87,9	12,1	0,0	0,0	73,3	26,7	0,0	0,0
	NYHA II	21,5	76,0	2,5	0,0	7,8	88,9	3,3	0,0
	NYHA III	10,0	40,0	50,0	0,0	0,0	33,3	66,7	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	0,0	100,0	0,0	0,0
Uge 12 til 14	NYHA I	78,7	21,3	0,0	0,0	66,7	33,3	0,0	0,0
	NYHA II	16,4	83,6	0,0	0,0	9,8	84,8	5,4	0,0
	NYHA III	0,0	42,9	57,1	0,0	0,0	17,6	82,4	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Uge 14 til 18	NYHA I	83,3	14,6	2,1	0,0	71,4	28,6	0,0	0,0
	NYHA II	17,4	81,2	1,4	0,0	8,0	86,2	5,8	0,0
	NYHA III	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	10,5	89,5	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



Uge	Til	Mavacamten + BB/CCB, %				BB/CCB, %			
	Fra	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Uge 18 til 22	NYHA I	86,6	11,5	1,9	0,0	95,5	4,5	0,0	0,0
	NYHA II	9,5	87,3	3,2	0,0	12,1	79,5	8,4	0,0
	NYHA III	0,0	33,3	50,0	16,7	0,0	40,9	59,1	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Uge 22 til 26	NYHA I	94,1	5,9	0,0	0,0	80,6	12,9	6,5	0,0
	NYHA II	11,1	88,9	0,0	0,0	6,7	92,0	1,3	0,0
	NYHA III	0,0	16,7	83,3	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0
	NYHA IV	0,0	0,0	100,0	0,0	N/A	N/A	N/A	N/A
Uge 26 til 30	NYHA I	87,3	12,7	0,0	0,0	76,7	23,3	0,0	0,0
	NYHA II	21,7	73,3	5,0	0,0	5,2	83,1	11,7	0,0
	NYHA III	0,0	16,7	83,3	0,0	0,0	15,8	84,2	0,0
	NYHA IV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

4.1.2 Transitioner på langt sigt - Naturlig sygdomsprogression

Til at estimere progressionsraterne anvender ansøger et vægtet gennemsnit af rater for sygdomsprogression fra Maron et al. (2016) [19]. I denne artikel kvantificeres progressionsraten årligt til 3,2 % for patienter med provokeret obstruktion, som enten rykker fra NYHA-klasse I eller II til III eller IV. Den årlige rate for patienter med obstruktion estimeres til 7,4 %. Heraf fås en vægtet rate på 4,55 % per år, som bruges i modellen.

Ansøger vurderer, at patienter, der behandles med mavacamten vil have langsommere sygdomsprogression end patienter, der modtager standardbehandlingen. Til at estimere dette bruger ansøger den andel af patienterne fra EXPLORER-HCM, der havde en NYHA-klasse forværring ved uge 30. I placebo-armen oplevede 7,03 % af patienterne en forværring af deres NYHA-klasse ved uge 30, og 0,81 % af patienterne, der fik mavacamten havde en forværring ved uge 30. Herfra angiver ansøger, at 0,81 % svarer til 11,56 % af 7,03 %, hvorfor dette appliceres til raten for naturlig sygdomsprogression.



Dermed bliver progressionsraten på lang sigt for patienter med mavacamten 11,56 % af 4,55 %, hvilket er 0,53 % årligt. Ansøger antager desuden, at sygdomsprogressionen for patienter, der modtager SRT er ens med dem, der modtager standardbehandling alene. Oversigt over anvendte progressionsrater på lang sigt er vist i Tabel 12.

Tabel 12. Ansøgers analyse: Modellerede årlige progressionsrater for naturlig sygdomsudvikling

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	SRT
NYHA-klasse I til II	0,53 %	4,55 %	4,55 %
NYHA-klasse II til III	0,53 %	4,55 %	4,55 %
NYHA-klasse III til IV	0,53 %	4,55 %	4,55 %
Kilde	Relative forskel mellem patienter der forværrer NYHA-klasse i EXPLORER-HCM	Maron et al. (2016) [19]	Samme som BB/CCB

4.1.3 SRT

I hver NYHA-klasse vil en andel af patienterne eskalere til behandling med SRT. De første 30 uger fortsatte alle patienter i deres initiale behandling i studiet, hvorefter en fast andel patienter, afhængig af NYHA-klasse, eskalerede til SRT + standardbehandling i hver cyklus. Baseret på ekstern litteratur var andelen, der gennemgik SRT over et livstidsperspektiv 0 % (NYHA I), 2% (NYHA II), 27% (NYHA III) og 0% (NYHA IV). Estimerne for klasse I-II stammer fra BMS expert elicitation study (2022), klasse III fra SHaRe [20], og klasse IV fra European Society of Cardiology (ESC) retningslinjer. Livstidsraterne blev omregnet til årlige rater baseret på model-estimeret NYHA-specifik restlevetid. I modellen antages, at patienterne efter SRT forbliver i den pågældende NYHA-klasse uden yderligere transition mellem NYHA-klasser, foruden naturlig sygdomsprogression.

Ansøgers fordeling af SRT-procedurer er 95 % gennemgår TASH og 5 % gennemgår myektomi.

Ved SRT anvendes i modellen en operationsdødelighed på 1,78 % udregnet som et vægtet gennemsnit af mortaliteten fundet i ekstern litteratur for henholdsvis TASH og myektomi. For TASH var operationsdødeligheden 1,70 % fra Mentias et al. (2023) [21] og for myektomi var operationsdødeligheden 3,36 % fra Hadaya et al. (2023) [12]. Transitionssandsynlighederne for patienter, der modtager SRT, modelleret som enkelthændelse, er vist i Tabel 13.



Tabel 13. Ansøgers analyse: Patientbevægelser mellem NYHA-klasser efter SRT

Fra/til	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	90,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %
NYHA II	53,4 %	44,1 %	2,5 %	0,0 %
NYHA III	39,4 %	44,2 %	14,4%	2,0 %
NYHA IV	6,3 %	45,0 %	33,8 %	15,5 %

4.1.4 Dødelighed

I modellen baseres dødeligheden på alders- og kønsspecifik dødelighed i den danske befolkning justeret for overdødelighed efter NYHA-klasse. Patienter i NYHA I antages at have samme dødelighed som baggrundsbefolkningen, mens overdødeligheden i NYHA II-IV er baseret på Wang et al. (2023) [22]. Anvendte HR er vist i Tabel 14. Ansøger har desuden gennemført en scenarieanalyse baseret på SHaRe-data fra Marstrand et al. (2020) [20].

Wang et al. (2023) [22] analyserede dødelighed blandt 4.631 voksne med obstruktiv HCM i USA (NYHA I: 23,9 %, II: 38,8 %, III: 32,4 %, IV: 5,0 %). Studiet estimerede HR for all-cause mortality justeret for alder, køn og race og fandt, at stigende NYHA-klasse var associeret med øget dødelighed. Gennemsnitsalderen var 59 år, 47 % var kvinder, og 77 % var hvide.

Ansøger underbygger yderligere mavacamten's effekt på dødelighed med RWE fra Patel et al. (2026) [13], som viser i et amerikansk multicenter TriNetX-studie (n=12.784) en lavere mortalitet ved mavacamten sammenlignet med standardbehandling hos patienter med oHCM. Efter median opfølgning på 19 måneder var mortaliteten 0,9% (5/550) i mavacamten-gruppen mod 3,2% (393/12.234), svarende til en absolut risikoreduktion på 2,3 procentpoint og en relativ reduktion på 72%.



Tabel 14. Ansøgers analyse: HR for hver NYHA-klasse sammenlignet med NYHA-klasse I

	HR (95% CI) fra Wang et al. (2023) [22]	HR (95% CI) fra SHaRe analyse [20] (scenarie)
NYHA I	1,00	1,00
NYHA II vs. I	1,80 (1,40-2,32)	■
NYHA III vs. I	4,12 (3,24-5,25)	■
NYHA IV vs. I	10,90 (8,28-14,4)	

4.1.5 Behandlingsophør

Ansøger antager, at alle patienter fuldfører 30 ugers behandling. Ved uge 30 afbryder 1,4 % af patienterne behandlingen med mavacamten som følge af alvorlige bivirkninger og ca. 35 % afbryder pga. manglende forbedring af NYHA-klasse. Herefter afbryder en fast andel på 2,42 % af patienterne behandling med mavacamten hvert år. Disse andele er baseret på EXPLORER-HCM. Ansøger antager i deres base-case, at patienter der ophører med mavacamten, beholder den NYHA-klasse de var i, men inkluderer mulighed for tilpasning af modellen, så patienter kan revertere til deres oprindelige NYHA-klasse ved ophør.

4.1.6 Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinrådet anvender ansøgers transitionssandsynligheder på kort sigt og opdelingen mellem lang og kort sigt. Medicinrådet ændrer følgende transitionssandsynligheder på lang sigt:

- naturlig sygdomsudvikling
- sygdomsspecifik dødelighed
- andel af patienterne i NYHA-klasse III der årligt eskalerer til behandling med SRT
- transitionssandsynligheder efter SRT

Ændringerne er uddybet herunder.

Naturlig sygdomsprogression

Medicinrådet vurderer, at det er plausibelt, at sygdomsprogression vil foregå langsommere ved behandling med mavacamten. Medicinrådet ændrer progressionsraten for naturlig sygdomsudvikling for mavacamten til den relative forskel mellem, hvor mange patienter mellem behandlingsarmene der ikke forbedrede NYHA-klasse i studiet, i stedet for den relative forskel mellem, hvor stor andel der forværrede NYHA-klasse. Dette skyldes, at det relevante effektmål for mavacamten er forbedring af NYHA-klasse (svarende til et af de sekundære effektmål i EXPLORER-HCM), hvorimod ingen ændring ikke anses for en relevant effekt. Samtidig er der meget få patienter, der forværrer NYHA-klasse, og anvendelsen af dette medfører dermed også stor usikkerhed i tallene. Dette er konsistent med Medicinrådets tidligere vurdering. Den relative forskel er 50,85 %, svarende til en årlig rate på 2,31 % for mavacamten-armen.



Medicinrådet vurderer, at det ikke er realistisk, at den naturlige sygdomsudvikling efter en SRT vil være lige så hurtig som for de patienter, der ikke har fået et indgreb. Baseret på kliniske erfaringer, antager Medicinrådet, at patienter efter en SRT vil have naturlig sygdomsudvikling lig den, der estimeres for patienter i behandling med mavacamten.

Tabel 15. Medicinrådets analyse: Modellerede årlige progressionsrater for naturlig sygdomsudvikling

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	SRT
NYHA-klasse I til II	2,31 %	4,55 %	2,31 %
NYHA-klasse II til III	2,31 %	4,55 %	2,31 %
NYHA-klasse III til IV	2,31 %	4,55 %	2,31 %
Kilde	Relative forskel mellem patienter der ikke forbedrer NYHA-klasse i EXPLORER-HCM	Maron et al. (2016) [19]	Samme som Mavacamten

SRT

I klinisk praksis vil eskalering til behandling med SRT i NYHA-klasse III afhænge af patientpræferencer og/eller egnethed til SRT. Andelen i ansøgers analyse er 2,06 %, og dette ændres til hhv. 95 % i Medicinrådets analyse.

95 % af patienterne i NYHA-klasse III vil årligt undergå SRT efter stop på behandling med mavacamten. Dette er klinisk praksis i Danmark i dag, hvis patienterne ønsker SRT og er klinisk egnede hertil.

Der er stor usikkerhed forbundet med at sammenligne en medicinsk intervention, mavacamten, med en invasiv intervention i form af SRT. Effekten af de invasive procedurer er baseret på observationelle data, som dermed er mere usikre. Derudover er det usikkert, hvor stor en andel af patienterne der takker ja til proceduren i NYHA-klasse III.

Derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor ingen patienter i modellen modtager SRT. Denne analyse kan bruges til at vurdere omkostningseffektiviteten af mavacamten, hvis der ikke ønskes at sammenligne med de invasive procedurer.

Medicinrådet vurderer desuden, at effekten af SRT underestimeres i ansøgers model, dvs. hvor stor en andel af patienterne, der vil komme til NYHA I. Samtidig vurderes det ikke at være realistisk, at der er patienter, der i forbindelse med en SRT vil få forværret deres NYHA-klasse. På baggrund af dette ændres transitionerne i Medicinrådets hovedanalyse, se Tabel 16.



Ansøger anvender en dødelighed ved SRT-procedurer på 1,78 %, dette vurderer Medicinrådet, er for højt i forhold til dansk klinisk praksis og ændrer operationsdødeligheden til 0,5 %.

Tabel 16. Medicinrådets analyse: Patienternes ændring i NYHA-klasse ved en SRT

Fra \ Til	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA II	90 %	10 %	0 %	0 %
NYHA III	60 %	30 %	10 %	0 %

Derudover ændrer Medicinrådet fordelingen af SRT-procedurer til 60 % TASH og 40 % myektomi i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Samt tilføjer en genbehandlingsprocent på 10 % i overensstemmelse med, at der for TASH forventes, at ca. 10 % skal have foretaget proceduren igen.

Dødelighed

Medicinrådet vurderer, at det er muligt, at der kan være en effekt på overlevelsen, da effekten af mavacamten har vist sig at være vedvarende over flere år for en stor andel af patienterne, og der ikke ses nye sikkerhedssignaler. Risikoen for systolisk dysfunktion er håndterbar med den forudsatte monitorering.

Dette er usikkert, da overlevelse ikke er undersøgt i de kliniske studier. Patienterne i den sundhedsøkonomiske model bevæger sig mellem NYHA-klasser, og fordi højere NYHA-klasser er forbundet med højere dødelighed, og mavacamten har effekt på NYHA-klasse, vil mavacamten dermed indirekte påvirke overlevelse. Hvis NYHA-klasse skal fungere som surrogatmål for dødelighed, skal der foreligge evidens for, at behandling der reducerer symptomer ved oHCM, medfører en overlevelsesgevinst. Denne evidens er meget begrænset, og dette er en strukturel usikkerhed ved modellen. Ansøger har medtaget RWD fra Patel et al. (2026) [13], der kunne pege på, at der er en potentiel overlevelsesgevinst ved mavacamten sammenlignet med standardbehandling hos patienter med oHCM, men resultaterne anses ikke for tilstrækkeligt valide.

Ansøger anvender i deres hovedanalyse HR's fra Wang et al. (2023) [22] og inkluderer HR's estimeret ud fra SHaRe-data [20] i en scenarie-analyse. Medicinrådet ændrer hovedanalysen til at være baseret på SHaRe-data, men inkluderer en følsomhedsanalyse, hvor NYHA-klasse dødelighed er baseret på Wang et al.

Generelt passer patientpopulationen fra Wang et al. med populationen i EXPLORER-HCM, dog adskiller sygdomshistorikken sig væsentligt, hvor 46,2 % havde alvorlig sygdomshistorik i Wang et al. mod 10-18 % i EXPLORER-HCM. Dette kan være udtryk for, at studiet er behæftet med selektionsbias. I modellen behandles SRT som en separat tilstand med engangsdødelighed, hvilket gør HR'er fra SHaRe mere konsistente med modellen. Da patienter efter SRT stadig kan skifte NYHA-klasse med forskellige overlevelser, er Wang-studiet, som ikke censurerer for SRT, dog mere retvisende.



Samlet set har begge studier væsentlige begrænsninger, herunder mulig selektionsbias (Wang), begrænsede patientdata (SHaRE) og høj censur. Det er vurderingen, at der sandsynligvis er en sammenhæng mellem NYHA-klasse og dødelighed, men estimaterne er inkonsistente og påvirket af forskelle i patientkarakteristika. Resultaterne fra Wang et al. medfører en for høj dødelighed set i relation til praksis i Danmark, og derfor anvendes HR fra SHaRe-data i hovedanalyserne. Som beskrevet ovenfor vurderer Medicinrådet, at data ikke kan anvendes til at vurdere en effekt på overlevelse på grund af væsentlige metodiske mangler.

Behandlingsophør

Medicinrådet ændrer antagelsen omkring ophør i modellen, som også beskrevet i afsnit 2.4, så de patienter der ophører med mavacamten, vil revertere tilbage til deres baseline NYHA-klasse, da der er påvist tydelig reversibel effekt ved mavacamten.

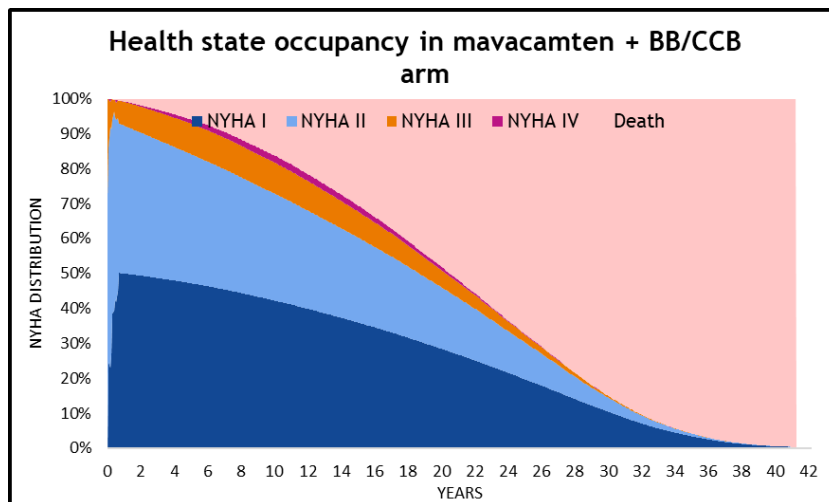
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

I Tabel 17 præsenteres den gennemsnitlige behandlingsvarighed baseret på ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Patienterne i interventionsarmen opholder sig længere tid i NYHA-klasse I og kortere tid i de tre resterende klasser sammenlignet med komparator. Den længere behandlingsvarighed i NYHA I, grundet transitioner til denne NYHA-klasse, ved tillæg med mavacamten, bidrager samlet set til, at patienterne i gennemsnit er i behandling længere tid.

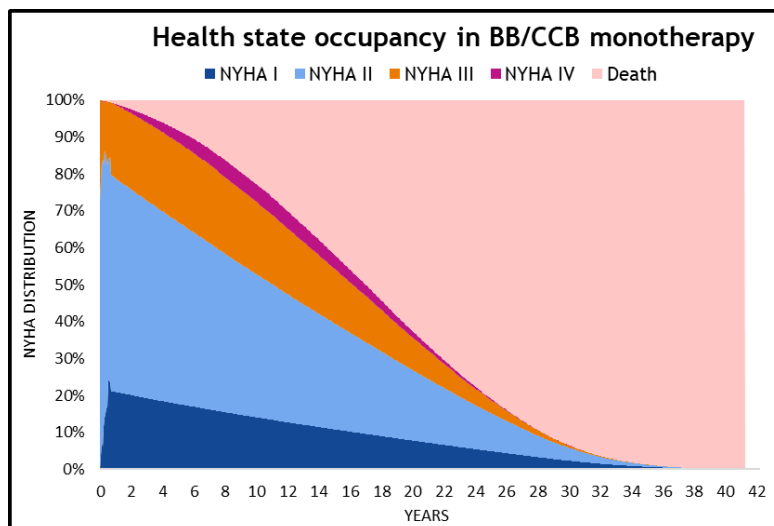
Tabel 17. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	Forskel
Gns. behandlingsvarighed, uden SRT	■	■	■
Gns. tid i helbredsstadier			
Tid i NYHA I	■	■	■
Tid i NYHA II	■	■	■
Tid i NYHA III	■	■	■
Tid i NYHA IV	■	■	■

Ansøgers modellerede helbredsstadier på kort og lang sigt ser i modellen ud som vist i Figur 6 og Figur 7.



Figur 6. Mavacamten + BB/CCB helbredstadier gennem hele modellens tidshorisont, Ansøgers analyse



Figur 7. BB/CCB helbredstadier gennem hele modellens tidshorisont, Ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynlighederne er behæftet med betydelig usikkerhed, idet de langsigtede transitioner som følge af naturlig sygdomsprogression ikke kan valideres. Der er stor usikkerhed forbundet med hastigheden af progressionen og ansøger anvender et enkelt studie som grundlag for estimatet [19]. Det er usikkert, om patienterne i Maron et al (2016) [19] er repræsentative for danske patienter, da de både er yngre og har lavere NYHA-klasse end den danske patientpopulation. Derudover er der fortsat usikkerhed omkring, hvorvidt mavacamten vil forsinke den naturlige sygdomsudvikling. Det vurderes klinisk plausibelt, at det kan forholde sig sådan, men der foreligger ingen klar evidens. Den estimerede rate for langsommere progression for mavacamten-armen beskrevet i afsnit 4.1 er meget usikker. Medicinrådet inkluderer en følsomhedsanalyse, hvor der bruges ansøgers progressionsrater, som viser mindre betydning for resultaterne, se afsnit 8.2. Erfaringen med, at SRT forsinke



sygdomsudviklingen er mere forankret, men der findes heller ingen klare estimater for dette. De forskellige progressionsrater for mavacamten gruppen og placebogruppen indebærer, at forskellen mellem armene vil øges over tid. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at resultaterne bør fortolkes med forsigtighed og ses i lyset af usikkerheden knyttet til transitionssandsynlighederne.

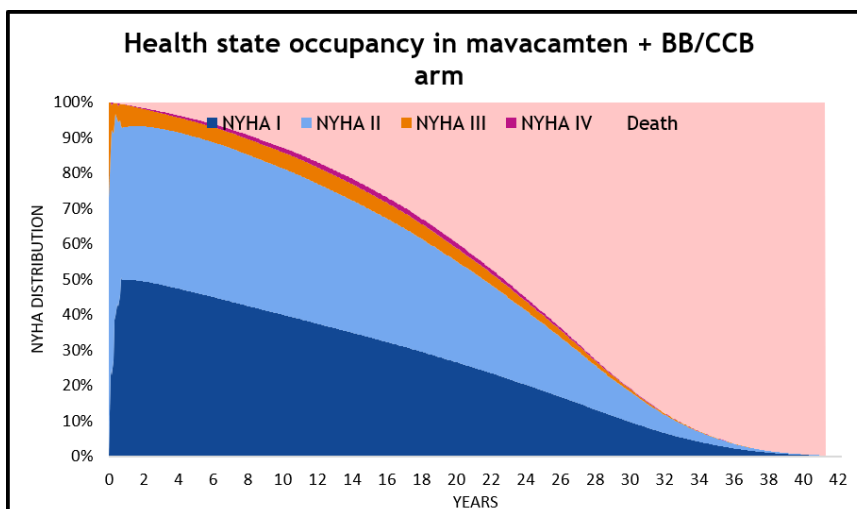
Medicinrådet vurderer også, at der er stor usikkerhed forbundet med at modellere mortalitet efter NYHA-klasse. Der er ikke vist en direkte sammenhæng mellem NYHA-klasse og dødelighed, hverken i studiet eller i ekstern litteratur. Ansøger anvender estimater for HR fra ekstern litteratur, hvor de estimerede HR er forbundet med stor usikkerhed, som beskrevet i afsnit 4.1. NYHA-klasse er ikke et valideret surrogat for dødelighed, og mavacamten's effekt på overlevelse er usikker. Medicinrådet vurderer dog, at en sammenhæng er plausibel baseret på Wang og SHaRE, selvom HR-estimaterne er inkonsistente og ukendte for den relevante population. SHaRE vælges som primært grundlag, suppleret med en følsomhedsanalyse baseret på Wang, som viser mindre betydning for resultaterne, se afsnit 8.2.

I det følgende præsenteres Medicinrådets resultater for den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde samt tid brugt i modellens helbredsstadier.

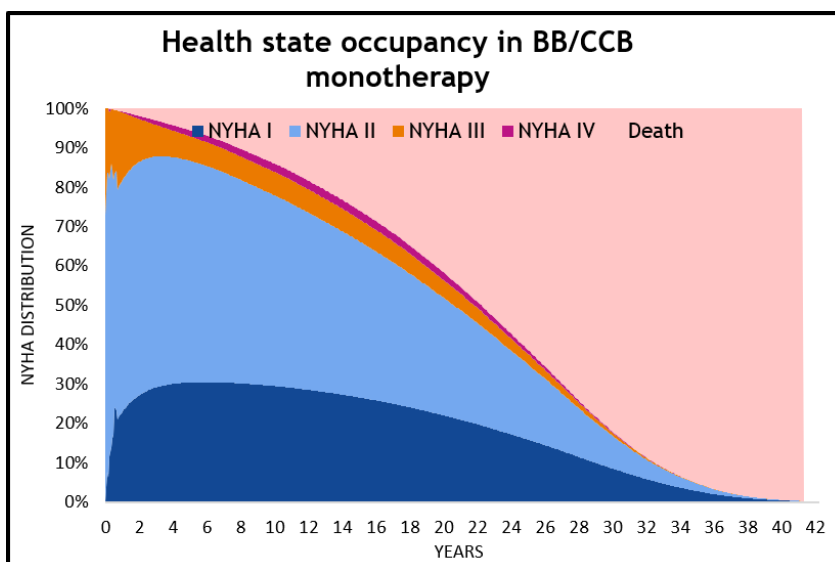
Tabel 18 præsenterer den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og tid i modellens helbredsstadier i Medicinrådets analyse.

Tabel 18. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	Forskel
Gns. behandlingsvarighed, uden SRT			
Gns. tid i helbredsstadier			
Gns. Tid i NYHA I			
Gns. Tid i NYHA II			
Gns. Tid i NYHA III			
Gns. Tid i NYHA IV			



Figur 8. Mavacamten + BB/CCB helbredsstadier gennem hele modellens tidshorisont, Medicinrådets analyse



Figur 9. BB/CCB helbredsstadier gennem hele modellens tidshorisont, Medicinrådets analyse

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for EQ-5D-5L fra EXPLORER-HCM, se Tabel 19.

Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.



Tabel 19. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L	38 uger	Vurdering af helbredsrelateret livskvalitet, beregning af nytteværdier	EXPLORER-HCM	Afsnit 5.1.1.2 og 5.1.1.3

5.1.1 EQ-5D-5L

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [23]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er score t på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L-besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-indeks, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning [24]. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, således er hvert helbredsstadie i modellen forbundet med en nytteværdi, som afspejler patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L-besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS.

Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelaterede livskvalitet præsenteres ved EQ-5D-indekset.

EQ-ED-5L er indsamlet på patienterne i EXPLORER HCM.

5.1.1.2 Dataindsamling

I EXPLORER-HCM blev EQ-5D-5L-data indsamlet ved baseline, uge 6, 12, 18, 30 og 38. Patienter i studiepopulationen blev ekskluderet fra analysen, hvis de ikke havde nogen responsvurdering, eller hvis de ikke havde mindst én fuldstændig måling på et givent vurderingstidspunkt.

Ansøger beskriver, at de udfører en analyse af manglende data, hvor resultatet er, at manglende data ved baseline primært skyldes operationelle udfordringer ved brugen af den elektroniske enhed til dataindsamling. Derudover var besvarelsesandele for EQ-5D ved hvert vurderingstidspunkt sammenlignelige mellem behandlingsarmene. Ansøger har analyseret baselinekarakteristika i form af alder, køn og BMI og konkluderer, at der ikke er forskel mellem patienter med og uden manglende EQ-5D observationer eller i



behandlingsarmene. Ansøger rapporterer også, at der ikke er statistisk signifikant forskel i EQ-5D-scorer mellem patienter, der gennemfører alle målinger og patienter, der manglede mindst én måling.

Besvarelsesandelen falder over tid, men er ens for begge arme. Ved uge 38 er der 65 % besvarelser ud af mulige antal besvarelser i mavacamten-armen og 64,8 % besvarelser i placebo-armen, se Tabel 20 og Tabel 21.

Tabel 20. Overblik over besvarelser i mavacamten-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline				
Uge 6				
Uge 12				
Uge 18				
Uge 30				
Uge 38				

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censored før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 21. Overblik over besvarelser i placebo-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline				
Uge 6				
Uge 12				
Uge 18				
Uge 30				



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser)	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
	N			

Uge 38

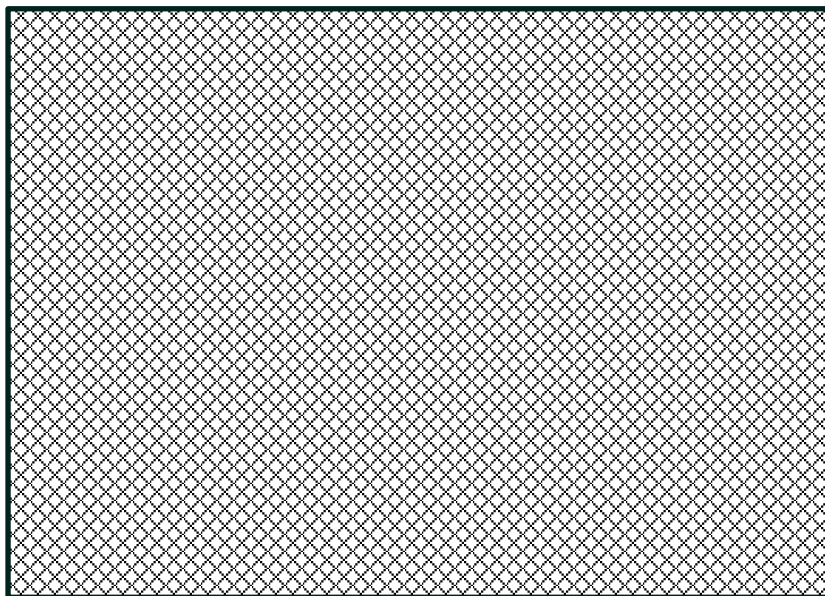
*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

5.1.1.3 Resultater

I Figur 10 fremgår de gennemsnitlige værdier i EQ-5D-indekset. EQ-5D-5L-indeksscoren er sammenlignelig for begge arme.



Figur 10. HRQoL EQ-5D-5L ændring fra baseline til uge 38

Tabel 22. Resultater for HRQoL EQ-5D-5L

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline			
Uge 6			
Uge 12			



Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
Uge 18	■	■	■
Uge 30	■	■	■
Uge 38	■	■	■

5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste resultater for HRQoL EQ-5D-5L, at behandlingen med mavacamten ikke forværede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandlingen med BB/CCB. Samt at livskvaliteten er faldende med stigende NYHA-klasse, hvilket vurderes som mest sandsynligt.

Dog er der usikkerhed forbundet med, at der ikke findes livskvalitetsdata, hvor der sammenlignes med SRT, samt er opfølgningsperioden relativt kort.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-ED-5L indsamlet i EXPLORER-HCM. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte [24]. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 23. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	EXPLORER-HCM	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier efter NYHA-klasse, som er uafhængige af behandlingsarm og estimeres ved en lineær mixed-effekt model. Ansøger antager dermed, at nytteværdien ikke afhænger direkte (uafhængigt af NYHA-klasse) af, hvilken behandling patienter modtager, men i stedet, hvilket NYHA-stadie de befinder sig i. Ansøger beskriver, at de gennem regressionsanalyser har demonstreret, at nytteværdierne imellem behandlingsarmene ikke er statistisk signifikant forskellige fra



hinanden. EQ-5D-5L-data blev derfor samlet for begge behandlingsarme og opgjort for NYHA-stadierne. På grund af meget få observationer og manglende data i de målinger, der er lavet i NYHA-stadie IV, er det ikke muligt at estimere en nytteværdi for disse patienter. I stedet anvendes samme nytteværdi som for NYHA-stadie III.

Et SLR (systematisk litteratur-review) identificerede 12 HRQoL-studier hos oHCM, men ingen rapporterede nytteværdier fordelt på NYHA-klasse (undtagen ét med amerikansk value set). Derfor blev EXPLORER-HCM-nytteværdier anvendt i modellen.

Ansøger angiver ikke direkte en antagelse om, at manglende data er missing-at-random (MAR), men viser, at der ikke var signifikante forskelle i gennemsnitlige EQ-5D-scorer gennem forsøget mellem patienter, der gennemførte alle målinger, og patienter, der manglede mindst én måling i hver behandlingsarm. Derudover findes ingen forskelle i baselinekarakteristika eller i EQ-5D-scorer mellem patienter med og uden manglende observationer. Dette er vist i Tabel 24.

Tabel 24. Gennemsnitlige EQ-5D-scorer gennem EXPLORER-HCM for patienter, der gennemførte alle EQ-5D-målinger, og patienter, der manglede mindst én måling, opdelt efter behandlingsarm.

Instrument	Besvarelser	N	Gennemsnit	SD	95 % CI
Mavacamten	Patienter med vedvarende besvarelser	■	■	■	■
	Patienter med mindst en manglende besvarelse	■	■	■	■
Placebo	Patienter med vedvarende besvarelser	■	■	■	■
	Patienter med mindst en manglende besvarelse	■	■	■	■

Der er ikke inkluderet fald i nytteværdi i forbindelse med uønskede hændelser, da det antages at være en del af nytteværdierne for de enkelte NYHA-stadier, og dermed ville medføre dobbelttælling. Der er heller ikke inkluderet fald i nytte ved eskalering til SRT.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers estimerede nytteværdier er vist i Tabel 25.



Tabel 25. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
NYHA I		EQ-5D-5L, DK	
NYHA II		EQ-5D-5L, DK	EXPLORER-HCM Afsnit 5.2.1 og 5.2.2
NYHA III		EQ-5D-5L, DK	
NYHA IV		EQ-5D-5L, DK	Antaget samme som NYHA III Afsnit 5.2.2

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med det indsamlede data, idet den estimerede livskvalitet for patienterne er høj. Både taget i betragtning af, at ansøger har antaget den gennemsnitlige alder i modellen til at være 59 år, og at patienterne ofte lever med betydelig fysisk begrænsning, hvor reduceret funktionsniveau, smerter samt svimmelhed/besvimelse påvirker dagligdagen og muligheden for fysisk aktivitet. I NYHA-klasse I-stadiet estimeres livskvaliteten at være højere end livskvaliteten for den generelle danske befolkning. Det anses for meget usikkert, at patienterne ville have en højere livskvalitet end den generelle befolkning, og derfor udføres en følsomhedsanalyse, hvor livskvaliteten for patienter i alle NYHA-klasserne reduceres med 5 %.

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger antager, at den relative dosisintensitet for mavacamten er %, som udtryk for pauseringer. Dette er estimeret ud fra EXPLORER-HCM-studiet og beregnes på baggrund af midlertidige behandlingsstop og missede doser.



Behandlingslængden fremgår af afsnit 4.1.5.

Omkostninger til BB/CCB er i analysen inkluderet i form af metoprolol og verapamil. Her anvender ansøger en dosis for metoprolol på 50 mg to gange dagligt, mens verapamil doseres som 120 mg to gange dagligt.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet er opmærksomme på, at der vil kunne opstå et mindre spild, når patienterne ændrer dosis og får udleveret nye pakninger, hvilket ikke er inkluderet i analysen. En inklusion af dette forventes dog at have minimal indflydelse på analysens resultater.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor apotekernes indkøbspris (AIP).

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers antager ingen administrationsomkostninger, da alle lægemidler administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 26.

Ansøgers antagelser om frekvenserne bygger på udtagelser fra klinikere.

Tabel 26. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens per år per NYHA-klasse				Diagnose- og procedurekoder *	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	I	II	III	IV			
Dagsindlæggelser	0,39	0,59	2,06	3,50	MDC05	05MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	DRG 2025: 1.268
Ambulant kardiologisk besøg	0,69	0,88	2,13	3,25	MDC05	05PR04 (Kardiologisk undersøgelse, udvidet)	DRG 2025: 2.111



Forløb	Frekvens per år per NYHA-klasse				Diagnose- og procedurekoder *	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	I	II	III	IV			
Ambulant ikke-kardiologisk besøg	0,31	0,63	0,00	0,00		05MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	DRG 2025: 1.268
Indlæggelse ≤ 1 dag	0,00	0,04	0,60	1,01	MDC05	05MA08, Andre hjertesygdomme	DRG 2025: 2.240
Indlæggelse > 1 dag	0,00	0,00	0,60	4,04	MDC05	Lang-ligger-takst per dag efter dag 1	DRG 2025: 2.404
Indlæggelse (akut) ≤ 1 dag	0,00	0,14	1,73	2,24	MDC05	05MA08, Andre hjertesygdomme	DRG 2025: 2.240
Indlæggelse (akut) > 1 dag	0,00	0,00	6,92	15,68	MDC05	Lang-ligger-takst per dag efter dag 1	DRG 2025: 2.404
MR-scanning af hjertet	0,10	0,13	0,34	0,29	MDC05	30PR03, MR-scanning, ukompliceret	DRG 2025: 2.212

Derudover antager ansøger en engangsomkostning pr. patient til CYP-test (cytochrome P450) for alle patienter der modtager mavacamten, omkostningen er 985 kr.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering.

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøger argumenterer for, at der vil være et stort overlap mellem sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering, og derfor inkluderer behandlingsmonitorering af mavacamten kun de besøg, der er udover standard sygdomshåndtering. På baggrund af produktresuméet skal patienterne have fem ambulante kardiologiske besøg om året [1]. Ansøger antager, at dette kun foregår i år 1.

Ansøger medregner ikke omkostninger til behandlingsmonitorering for komparatorarmen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering, der er udover ressourceforbruget til sygdomshåndtering, fremgår af Tabel 27.



Tabel 27. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering for mavacamten

Forløb	Antal besøg i år 1 per NYHA-klasse				Diagnose- og procedurekoder *	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	I	II	III	IV			
Ambulant kardiologisk besøg	■	■	■	■	MDC05	05PR04. Kardiologisk undersøgelse, udvidet	DRG 2025: 2.111

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til ekkokardiografi i den sundhedsøkonomiske model, da de takserer de ambulante besøg med DRG-taksten 05PR04 (Kardiologisk undersøgelse, udvidet), som indeholder ekkokardiografi.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Ansøger har antaget, at det ikke vil være nødvendigt med yderligere monitorering efter år 1. Denne antagelse er ikke i overensstemmelse med produktresuméet, hvor patienter i stabil behandling skal ses hver 6. måned, og Medicinrådet vælger derfor i egen hovedanalyse at ændre dette til et yderligere monitoreringsbesøg årligt, som er udover besøg relateret til sygdomshåndtering. Medicinrådet anvender ansøgers andre antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøger anvender behandlingsrelaterede bivirkninger fra EXPLORER-HCM for 30 ugers behandling til at estimere, hvor mange patienter der i modellen oplever uønskede hændelser, enten i mavacamten-armen eller i BB/CCB-armen. Ansøger antager, at patienter har samme sandsynlighed for at opleve en uønsket hændelse, når de behandles med BB/CCB før en SRT, som de har efter en SRT. De 30-ugers sandsynligheder for at opleve en uønsket hændelse omdanner ansøger til fire ugers incidensrater, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst, pr. cyklus		Diagnosekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB			
Synkope	1,6 %	0,8 %		05MA07, hjertearytmi og synkope	DRG 2025: 21.047



Uønsket hændelse	Forekomst, pr. cyklus		Diagnose- koder	DRG-gruppe	Enheds- omkostning
	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB			
Transitorisk iskæmisk anfald	0,0 %	0,8 %		01MA13, Forbigående utilstrækkelig blodforsyning til hjerne og okklusion af præcerebrale arterier	DRG 2025: 25.301
Hjertesvigt	0,0 %	0,8 %		05MA04, hjertesvigt og shock	DRG 2025: 40.702
Viral gastroenteritis	0,0 %	0,8 %		06MA11, Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag	DRG 2025: 4.977
Urinvejsinfektio n	0,0 %	1,6 %		11MA07, Infektioner i nyrer og urinvej, pat. mindst 16 år	DRG 2025: 32.416

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet bemærker, at bivirkningsfrekvenserne, der er anvendt til at estimere omkostninger, baserer sig på meget få patienter og vurderes derfor at være usikre. Dog har bivirkningsomkostninger begrænset indflydelse på analysens resultat, og derfor vælger Medicinrådet at anvende ansøgers tilgang og antagelser.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 29. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Tabel 29. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Indlæggelser	Forskellige frekvenser, se Tabel 26	24 timer	90 minutter	Antagelse



Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Dagsindlæggelse	Forskellige frekvenser, se Tabel 26	3 timer	90 minutter	Antagelse
Andre kontakter	Forskellige frekvenser, se Tabel 26	1 time	90 minutter	Antagelse

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer omkostningerne til patienttid til 200 kr. per time og omkostningerne til transport til 150 kr. per besøg jf. Medicinrådets metodevejledning. Derudover ændres patients tidsforbrug på indlæggelser til 16 timer, under antagelse af, at patienten sover i 8 timer, og disse 8 timer ikke kan bruges på anden nyttiggivende aktivitet, hvis patienten ikke var indlagt.

6.4 Omkostninger til septal reduktionsbehandling

Ansøger inkluderer også omkostninger til septal reduktionsbehandling (SRT), hvilket patienterne kan eskaleres til jf. afsnit 4.1. Andelen af patienter, der får SRT i løbet af livet er sat ud fra en ekspertvurdering ud fra data on file og SHaRe-data. I forbindelse med SRT inkluderer ansøger omkostninger til kardiologisk rehabilitering efter proceduren og omkostninger til uønskede hændelser forbundet med SRT.

Ansøger antager fordelingen af procedurer som vist i Tabel 30.

Tabel 30. Ansøgers antagelser vedr. SRT-procedurer

Aktivitet	Andel af patienter	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Referencer
Alkohol septal ablation	95 %	05MP52, Andre hjertesygdomme, proceduregrp. C	DRG 2025: 80.278	[25]
Myektomi	5 %	05MP13, Andre hjerteoperationer	DRG 2025: 83.180	[25]

Ansøger medtager ekstra omkostninger, der ikke indgår i SRT-omkostningerne, herunder hjerterehabilitering ved behov efter SRT. Engangsomkostningen estimeres ud fra andelen, der gennemfører fase 2, antal sessioner og pris pr. session. Disse omkostninger fremgår af Tabel 31.

**Tabel 31. Ansøgers antagelser vedr. kardiologisk rehabilitering**

Aktivitet	Andel af patienter	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Referencer
Fase 2 kardiologisk rehabilitering	63,24 %	05MA14, Rehabilitering efter hjertetilfælde	DRG 2025: 25.335	[26]

Derudover medtager ansøger omkostninger forbundet med uønskede hændelser som følge af SRT-procedurer, som vist i Tabel 32.

Tabel 32. Ansøgers antagelser vedr. SRT-komplikationer

Aktivitet	Andel af patienter, TASH	Andel af patienter, myektomi	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Referencer
Akut nyresvigt, dialyse	0,85 %	0,47 %	11MP26, Andre primære eller sekundære medicinske nyresygdomme med dialyse el. plasmaferese	DRG 2025: 138.760	[27] og vægtet gennemsnit af [27] og [21]
Akut nyresvigt	5,32 %	2,26 %	11MA01, Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese	DRG 2025: 51.134	Vægtet gennemsnit af [27], [28] og [29] samt vægtet gennemsnit af [27], [28], [30] og [29].
Pacemaker	11,30 %	12,79 %	N/A	46.536, omregnet fra USD	Vægtet gennemsnit af [27], [28], [31], [32], [33], [29] og [34]
Apopleksi	0,47 %		01MA13, Forbigående utilstrækkelig blodforsyning til hjerne og okklusion af præcerebrale arterier	DRG 2025: 25.301	Vægtet gennemsnit af [27], [28], [29], [21], [34] og [35]



Medicinrådets vurdering af omkostninger til septal reduktionsbehandling

Som beskrevet i afsnit 2.3 ændrer Medicinrådet fordelingen af patienter til henholdsvis TASH og myektomi til 60 % og 40 %.

Medicinrådet ændrer omkostningen til pacemaker til DRG-takst 05MP15 implantation af ICD til 70.341 kr.

Derudover har ansøger angivet DRG-takst 11MP27 for akutte medicinske nyresygdomme med dialyse el. plasmaferese, denne er rettet til DRG-takst 11MP26.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 33.

Mindre rettelser inkluderer: Andel af patienter at risk i besvarelser på livskvalitet for placebo-armen i uge 12, se Tabel 21, er ændret til 86,6 % grundet forkert beregnet andel fra ansøgers tabel. I forhold til omkostninger til SRT er DRG-taksten til akut nyresvigt med dialyse blevet rettet, jf. afsnit 6.4.

Tabel 33. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Halvcyklus korrektion for omkostninger til lægemiddel	Halvcyklus korrigeret	Ingen halvcyklus korrektion, da omkostningen forfalder i starten af cyklus	Afsnit 2.2
NYHA-klasse ved behandlingsophør	Beholder opnåede NYHA-klasse ved ophør	Reverterer tilbage til baseline NYHA-klasse ved ophør	Afsnit 2.4 og 4.1.6
Fordeling mellem TASH og myektomi, samt 10 % genbehandling	95 % / 5 %	60 % / 40 %	Afsnit 4.1
Årlig rate for naturlig sygdomsprogression ved mavacamten	0,53 %	2,31 %	Afsnit 4.1.2 og 4.1.6



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Årlig rate for naturlig sygdomsprogression efter SRT	Samme som standard behandling	Samme som mavacamten	Afsnit 4.1.2 og 4.1.6
Andel i NYHA-klasse III der årligt eskalerer til behandling med SRT	2,06 % årligt (27 % livstid)	95 % årligt	Afsnit 4.1.3 og 4.1.6
Dødelighed ved SRT-procedure	1,78 %	0,50 %	Afsnit 4.1.6
Relative mortalitets-rater efter NYHA-klasse	Baseret på Wang et al. (2023) [22] HR: NYHA II vs. I 1,80 NYHA III vs. I 4,12 NYHA IV vs. I 10,90	Baseret på SHaRe-data [20] HR: NYHA II vs. I [REDACTED] NYHA III og IV vs. I [REDACTED]	Afsnit 4.1.4 og 4.1.6
Patienternes ændring i NYHA-klasse ved en SRT	Se Tabel 13	Se Tabel 16. Medicinrådets analyse: Patienternes ændring i NYHA-klasse ved en SRT	Afsnit 4.1.6
Behandlingsmonitorering	5 ambulante besøg i år 1, herefter kun besøg relateret til sygdomshåndtering.	Inkluderer 2 årlige besøg til behandlingsmonitorering efter år 1.	Afsnit 6.2.3
Omkostninger til patienttid og transport	Patienttid: 203 kr. pr. time Transport: 140 kr. pr. besøg	Patienttid: 200 kr. pr. time Transport: 150 kr. pr. besøg	Afsnit 6.3
Patientens tidsforbrug ved indlæggelse	24 timer pr. døgn	16 timer pr. døgn	Afsnit 6.3
Omkostning til pacemaker	Omregnet fra USD	DRG-takst	Afsnit 6.4



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier som afspejler forskellige populationer, komparatorer og behandlingsstrategier. Scenarie 1 er en cost-utility-analyse, som omfatter EMA's indikation hvor mavacamten sammenlignes med BB/CBB med SRT som efterfølgende behandlingsmulighed, og scenarie 2 er en omkostningsanalyse uden ligeværdighed, som sammenligner mavacamten med SRT for patienter i NYHA-klasse III.

I Medicinrådets scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,4 QALY (0,3 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er ■■■ mio. DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■■■ mio. DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1 mio. DKK, mens ICER er ca. 2,6 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger for mavacamten. QALY-gevinsten er drevet af både bedre livskvalitet og overlevelse. Behandlingen med mavacamten forbedrer patienternes NYHA-klasse og forlænger tiden, patienterne befinder sig i NYHA-klasse I, som både er forbundet med bedre livskvalitet og reduceret dødelighed, sammenlignet med de resterende NYHA-klasser.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, DKK

	Mavacamten + BB/CCB	BB/CCB	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■■■	■■■	■■■
Omkostninger til efterfølgende behandling	35.233	49.077	-13.844
Administration	985	0	985
Sygdomshåndtering	105.627	101.774	3.853
Behandlingsmonitorering	23.214	0	23.214
Håndtering af uønskede hændelser	20.797	30.629	-9.832
Patienttid	59.154	81.195	-22.041
Totale omkostninger	■■■	■■■	■■■
Totale leveår	14,7	14,4	0,3



Totale QALYs	13,3	12,9	0,4
---------------------	-------------	-------------	------------

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 3,7 mio.
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2,6 mio.
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

I Medicinrådets scenarie 2 estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] mio. DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 0,9 mio. DKK.

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger for mavacamten og omkostninger til SRT, samt let øgede omkostninger til monitorering ved mavacamten.

Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, behandlingsvarighed 8 år, scenarie 2, DKK

	Mavacamten	SRT	Forskel
Lægemiddelomkostninger, mavacamten	[REDACTED]		
Omkostninger til SRT		119.627	
Behandlingsmonitorering	38.181	17.492	20.689
Patienttid	5.885	25.168	- 19.282
Totale omkostninger	[REDACTED]	162.287	[REDACTED]

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne i scenarie 1 er følsomme overfor ændringer i valg af HR til modellering af NYHA-klasse specifik dødelighed. Højere dødelighedsrater modelleret efter Wang et al. [22] giver højere QALY-gevinst. Resultatet er robust over for ændringer i nytteværdier og årlige progressionsrater for sygdomsudvikling.



Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen i scenarie 1, DKK

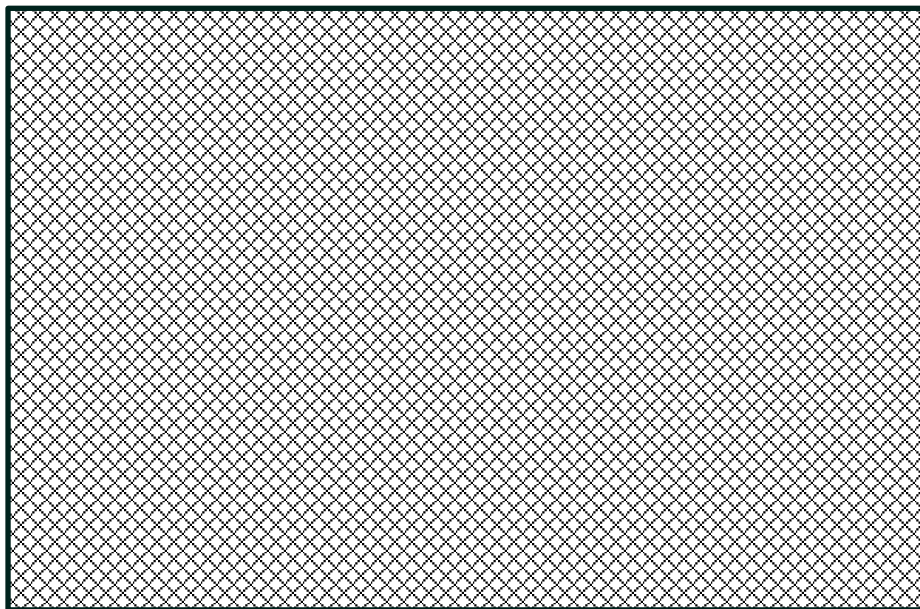
Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- % forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen, scenarie 1		0,4		
Dødelighed per NYHA-klasse efter Wang et al. Afsnit 4.1	Det er usikkerhed forbundet med estimerede mortalitetsrater	0,5		 (-20 %)
Andel i NYHA-klasse III der modtager SRT sættes til 0%	Usikkerhed forbundet med sammenligning med invasiv procedure	0,8		 (-70 %)
Naturlig sygdomsprogression som ansøger Afsnit 4.2	Der er usikkerhed forbundet med estimering af progressionsrater	0,4		 (-1 %)
Nedsættelse af nytteværdier med 5 % Afsnit 5.2.4	Usikkerhed i estimerer fra EXPLORER-studiet, nytteværdier relativt høje trods høj NYHA-klasse	0,4		 (+5 %)

Probabilistisk følsomhedsanalyse

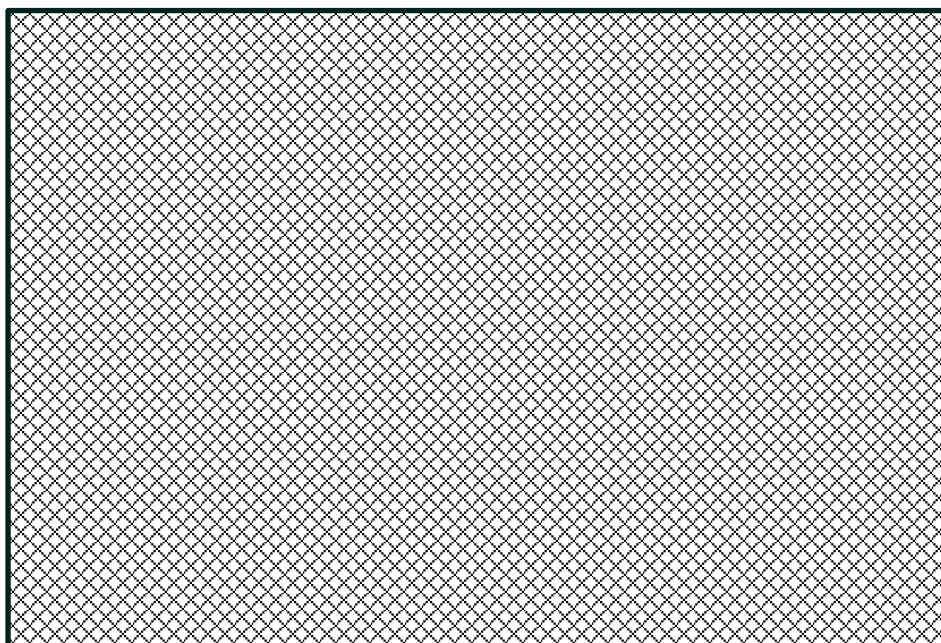
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.



Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 11. Figur 12 præsenterer sandsynligheden for, at mavacamten vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Figur 11. Scatterplot inkrementelle omkostninger og QALY



Figur 12. Cost-effectiveness acceptability curves

Resultatet i Figur 11 viser, at usikkerheden forbundet med de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger. De probabilistiske simuleringer estimerer en inkrementel QALY-gevinst på ca. 0,28-0,55 QALY og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] kr.



De inkrementelle omkostninger varierer kun i begrænset omfang i PSA'en. Omkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostninger, men usikkerheden kan være undervurderet, da ansøger uden dokumentation har antaget en standardafvigelse på 10 % for den årlige ophørsrate for mavacamten. Den reelle usikkerhed omkring omkostningerne kan derfor være større, end scatterplottet umiddelbart indikerer.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 37 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analysen og omkostningsanalysen. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 37. Opsummering af de væsentligste usikkerheder

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Der er usikkerhed om komparator der afhænger af population og behandlingsstrategi	EMAs indikation og EXPLORER-HCM omfatter patienter med NYHA-klasse II og III, hvor nuværende behandling er BB/CBB med mulighed for SRT som efterfølgende behandling. Nuværende behandling for patienter i NYHA-klasse III er SRT.	Medicinrådet præsenterer to scenarier der afspejler de forskellige komparatorer.
Dødelighed forbundet med NYHA-klasse Afsnit 4.1	NYHA-klasse er ikke et etableret surrogatmål for dødelighed. Det vurderes plausibelt, at der kan være en sammenhæng, men der er stor usikkerhed forbundet med estimering af mortalitet.	Det har været muligt i følsomhedsanalyser at modellere dødelighed efter anden ekstern litteratur, hvor dødeligheden er højere. Højere NYHA-klasse dødelighed giver en QALY-gevinst på 0,5 (vs. 0,4) og 20 % lavere ICER på [REDACTED]
Naturlig sygdomsprogression Afsnit 4.2	Det er ukendt og meget individuelt, hvor hurtigt/langsomt oHCM-patienter progredierer. Der er enighed om, at øget alder og sygelighed medvirker til, at sygdommen progredierer over tid, men der er ingen valide	Det har været muligt at ændre progressionsraterne i følsomhedsanalyser, men disse er fortsat behæftet med en stor usikkerhed omkring de anvendte parametre. Hastigheden af sygdomsudvikling har dog i mindre grad indvirkning på



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	estimerer til modellering af dette.	ICER. En relativ ændring på 77 % nedsættelse af raten for årlig sygdomsprogression sænker ICER med 1 %.
Nytteværdier Afsnit 5.2.4	Den estimerede livskvalitet fremstår høj i forhold til patienternes alder og sygdomsbetingede funktionsbegrænsninger, herunder at livskvaliteten i NYHA I overstiger niveauet i den generelle befolkning. Derudover er opfølgning for målinger af livskvalitet i studiet relativt kort, og der er ikke målt livskvalitet for patienter, der gennemgår SRT.	Det har været muligt at sænke nytteværdierne i en følsomhedsanalyse, hvor lavere stadiespecifikke nytteværdier hæver ICER. En 5 % nedsættelse af nytteværdierne medfører en 5 % stigning i ICER og har mindre betydning for resultatet.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mavacamten vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5 i scenarie 1. Resultatet er præsenteret i Tabel 38.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18 mio. DKK i år 5.

Tabel 38 Budgetkonsekvenser, scenarie 1 (ikke-diskonterede tal), DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Total ved anbefaling	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Total ved ikke-anbefaling	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



11. Referencer

1. Camzyos | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2023 [citeret 20. maj 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>
2. Jacobsen M-HB, Petersen JK, Modin D, Butt JH, Thune JJ, Bundgaard H, et al. Long term mortality in patients with hypertrophic cardiomyopathy - A Danish nationwide study. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2023;25:100244.
3. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):256–65.
4. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2505–17.
5. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Long-term outcome of repeated septal reduction therapy after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: insight from the Euro-ASA registry. *Arch Med Sci AMS*. 2020;16(5):1239–42.
6. Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Effect of Institutional Experience on Outcomes of Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):16–22.
7. Jensen MK, Faber L, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Effect of impaired cardiac conduction after alcohol septal ablation on clinical outcomes: insights from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(3):252–8.
8. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759–69.
9. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95–108.



10. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):741–8.
11. Desai MY, Seto D, Cheung M, Afsari S, Patel N, Bastien A, et al. Mavacamten: Real-World Experience From 22 Months of the Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program. *Circ Heart Fail.* 2025;18(1):e012441.
12. Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2024;45(47):5071–83.
13. Patel N, Gaonkar M, Pampana A, Shetty NS, Vekariya N, Li P, et al. Clinical Outcomes With Mavacamten Use in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Using Real-World Data. *Mayo Clin Proc.* 2026;101(2):284–94.
14. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1517–23.
15. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(3):256–65.
16. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA.* 2017;317(13):1349–57.
17. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295–303.
18. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;397(10293):2467–75.
19. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12):1399–409.



20. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation*. 2020;141(17):1371–83.
21. Mentias A, Smedira NG, Krishnaswamy A, Reed GW, Ospina S, Thamilarasan M, et al. Survival After Septal Reduction in Patients >65 Years Old With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(2):105–15.
22. Wang Y, Gao W, Han X, Jiang J, Sandler B, Li X, et al. Cardiovascular outcomes by time-varying New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective cohort study. *J Med Econ*. 2023;26(1):1495–506.
23. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337–43.
24. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.
25. Mavacamten (Camzyos) - Hypertrofisk kardiomyopati [internet]. [citeret 27. maj 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/mavacamten-camzyos-hypertrofisk-kardiomyopati>
26. Tower-Rader A, Szpakowski N, Popovic ZB, Bittel B, Fava A, Ospina S, et al. Patient reported outcomes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy undergoing myectomy: Results from SPIRIT-HCM study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;80:66–73.
27. Altibi AM, Ghanem F, Zhao Y, Elman M, Cigarroa J, Nazer B, et al. Hospital Procedural Volume and Clinical Outcomes Following Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(10):e028693.
28. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):324–32.
29. Maksabedian Hernandez EJ, Krishnaswami S, Dubey A, Singh N, Jonkman AG, Cao Z, et al. Associations between procedural volume, costs, and outcomes of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in US hospitals. *J Med Econ*. 2025;28(1):302–13.



30. Mazine A, Ghoneim A, Bouhout I, Fortin W, Berania I, L'Allier PL, et al. A Novel Minimally Invasive Approach for Surgical Septal Myectomy. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1340–7.
31. Mutlak D, Gruberg L, Reisner S, Markiewicz W. Non-surgical myocardial reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2002;4(2):86–90.
32. Pedernera G, Avegliano G, Nau G, Vrancic M, Diez M, Candiello A, et al. Clinical and Functional Outcome of Percutaneous Alcohol Septal Ablation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Argent Cardiol*. 2015;83:215–21.
33. Rigopoulos AG, Panou F, Sakadakis E, Frogoudaki A, Papadopoulou K, Triantafyllidi H, et al. Cardiopulmonary Exercise Test Parameters at Three Months After Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Are Associated With Late Clinical Outcome. *Heart Lung Circ*. 2020;29(2):202–10.
34. Ullah W, Warner E, Khandait H, Sachdeva S, Abdalla AS, Shafique M, et al. Septal Myectomy or Alcohol Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database Analysis. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. 2023;50:54–8.
35. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998-2010]). *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1390–5.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypertrofisk kardiomyopati

Forperson	Indstillet af
Henning Mølgaard Professor, overlæge, dr.med.	Indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Cardiologisk Selskab (repræsenterer også Region Midtjylland)
Medlemmer	Udpeget af
Frederik Thorgaard Uttenthal Speciallæge i kardiologi	Region Nordjylland
Christina Oxlund Overlæge, klinisk lektor	Region Syddanmark
Nick Mattsson (næstforperson) Overlæge	Region Sjælland
Trine Kiilerich Lauridsen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Lars Riber Professor, ledende overlæge, dr.med.	Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
Rasmus Huan Olsen Afdelingslæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Jakobsen Overlæge	Dansk Cardiologisk Selskab
Rikke Sørensen Overlæge	Dansk Cardiologisk Selskab
Malene Kjærsgaard Mortensen Sygeplejerske	Dansk Sygepleje Selskab
Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	2. september 2026	Revurderingen sker på baggrund af nye data og ny pris.
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.



Bilag

A. Patientkarakteristika

Tabel 39. Karakteristika for patienter i EXPLORER-HCM

Characteristic	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Age (years), mean (SD)	58.5 (12.2)	58.5 (11.8)
Male sex, n (%)	66 (54)	83 (65)
Female sex, n (%)	57 (46)	45 (35)
NYHA		
Class II	88 (72)	95 (74)
Class III	35 (28)	33 (26)
Medical history, n (%)		
Family history of HCM	33 (27)	36 (28)
AF	12 (10)	23 (18)
Septal reduction therapy	11 (9)	8 (6)
pVO ₂ , mL/kg/min, mean (SD)	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)
NT-proBNP, ng/L, geometric mean (coefficient of variation %) ^a	777 (136)	616 (108)
Background therapy, n (%)		
BB	94 (76)	95 (74)
CCB	25 (20)	17 (13)
HCM genetic testing performed, n (%)		
Pathogenic/likely pathogenic HCM gene variant, n/N tested (%)	28/90 (31)	22/100 (22)
Echocardiographic parameters		
LVEF, %	74 (6)	74 (6)



Characteristic	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Maximum left ventricular wall thickness, mm	20 (4)	20 (3)
LVOT gradient, rest mmHg	52 (29)	51 (32)
LVOT gradient, Valsalva manoeuvre, mmHg	72 (32)	74 (32)
LVOT gradient, post-exercise, mmHg	86 (34)	84 (36)
Left atrial volume index, mL/m ²	40 (12)	41 (14)
Left atrial diameter, mm	42 (5)	42 (6)

Tabel 40: Karakteristika for patienter i VALOR-HCM

Characteristic	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
Age (years), mean (SD)	59.8 (14.2)	60.9 (10.5)
Male sex, n (%)	29 (51.8)	28 (50)
Female sex, n (%)	27 (48.2)	28 (50)
NYHA class, n (%)		
II with exertional syncope	4 (7.1)	4 (7.1)
III or higher	52 (92.9)	52 (92.9)
Medical history, n (%)		
Family history of HCM	17 (30.4)	15 (26.8)
Atrial fibrillation	11 (19.6)	8 (14.3)
Hypertension	36 (64.3)	34 (60.7)
Syncope or presyncope	29 (51.8)	30 (53.6)
Implantable cardioverter-defibrillator	9 (16.1)	10 (17.9)
Type of SRT, n (%)		
Alcohol septal ablation	8 (14.3)	7 (12.5)
Myectomy	48 (85.7)	49 (87.5)



Characteristic	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
NT-proBNP, ng/L, geometric mean (CV%)	724 (291-1913)	743 (275-1196)
Background therapy, n (%)		
BB monotherapy	26 (46.4)	25 (44.6)
CCB monotherapy	7 (12.5)	10 (17.9)
BB/CCB	6 (10.7)	10 (17.9)
Disopyramide (monotherapy or in combination)	14 (25)	8 (14.4)
None, medication intolerance	3 (5.4)	3 (5.4)
Echocardiographic parameters, n (SD)		
LVEF, %	67.9 (3.7)	68.3 (3.2)
LVOT gradient, rest mmHg	51.2 (31.4)	51 (32)
LVOT gradient, Valsalva manoeuvre, mmHg	75.3 (30.8)	76.2 (29.9)
LVOT gradient, after exercise, mmHg	82.5 (34.7)	85.2 (37.0)
LAVI, mL/m ²	41.3 (16.5)	40.9 (15.2)

BB = beta-blocker; CCB = calcium channel blocker; CV = coefficient of variation; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LAVI = left atrial volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation; SRT = septal reduction therapy.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk