

Medicinrådets anbefaling  
vedrørende mavacamten  
til behandling af  
symptomatisk obstruktiv  
hypertrofisk kardiomyopati

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 20. marts 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 20. marts 2024

**Dokumentnummer** 190104

**Versionsnummer** 1.0

### 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

**Anmodning modtaget fra ansøger** 20. juni 2023

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 9. juni 2023

**Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information** 23. juni 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 3. november 2023

**Rådets anbefaling** 20. marts 2024

**Sagsbehandlingstid** 159 dage (22 uger og 5 dage)

Der har været clock-stop i sagen fra den 23. juni-21. juli 2023, da ansøger skulle fremsende nye data til deres ansøgning. Og der var igen clock-stop fra 10. november 2023-16. februar 2024, da ansøger ønskede mere tid til deres tilbagemelding på vurderingsrapporten.



**Sagsbehandling**

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende hypertrofisk kardiomyopati

---



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** mavacamten til voksne patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Det er en arvelig hjertesygdom, som giver patienterne symptomer fra hjertet såsom åndenød, træthed, svimmelhed, hjertebanken og anstrengelsesrelaterede brystmerter.

Hos patienter, som fortsat har symptomer trods behandling med betablokkere (BB) eller calciumkanalblokkere (CCB), kan tillæg af mavacamten reducere patienternes symptombyrde og forbedre deres livskvalitet sammenlignet med fortsat behandling med BB/CCB alene.

Den nuværende behandling af patienter med fortsatte symptomer i dansk klinisk praksis består også af septal reduktion terapi (SRT) primært i form af alkohol septal ablation (ASA).

Det er dokumenteret, at behandling med mavacamten kan udskyde tiden til SRT, men mavacamten er ikke sammenlignet med SRT i kliniske studier. Det er derfor ikke muligt at vurdere, om mavacamten er bedre, dårligere eller lige så god til at reducere symptombyrden sammenlignet med SRT. Ingen af behandlingerne har en dokumenteret effekt på overlevelse.

Både mavacamten og ASA er forbundet med bivirkninger og ulemper. Behandling med mavacamten medfører en risiko for hjertesvigt. Behandlingen kræver derfor monitorering med ultralydscanninger af hjertet (ekkokardiografi) i hele behandlingsperioden. Alkohol septal ablation er en invasiv procedure, som kræver indlæggelse i ca. en uge, og som kan være forbundet med risiko for komplikationer, herunder særligt indsættelse af pacemaker.

Behandling med mavacamten er forbundet med højere omkostninger end de nuværende behandlingsmuligheder med BB, CCB og ASA. Samtidig medfører behandling med mavacamten et større ressourcetræk grundet hyppig monitorering med ekkokardiografi. Medicinrådet vurderer samlet, at omkostningerne til mavacamten er for høje i forhold til den dokumenterede effekt af behandlingen.

©Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 20. marts 2024



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

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

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 sarkomer 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  $\geq 30$  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. 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, atrieflimmer førende til blodprop i hjernen eller hjertesvigt.

Studier, som undersøger dødeligheden hos HCM-patienter sammenlignet med normalbefolkningen, har vist forskellige resultater, hvor dødeligheden enten har vist sig at være øget eller næsten svarende til normalbefolkningen. Resultaterne afhænger blandt andet af, hvilke patienter som er undersøgt, og af behandlingseksperisen i de enheder, som har indgået i undersøgelserne.

## 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)  $> 55$  %.

## Dosis og administration:

Mavacamten administreres som kapsel til oral anvendelse én gang dagligt. Doseringsintervallet er fra 2,5 mg til 15 mg (2,5, 5, 10 eller 15 mg).



Startdosis afhænger af CYP2C19-fænotype (dårlig vs. intermediaær, 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.

#### Monitorering ved ekkokardiogram (ultralydsscanning af hjertet):

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 12. uge 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  $\geq$  50 %.

#### Nuværende behandling i Danmark

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

Der behandles initielt med en ikke-vasodilaterende betablokker. 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 (ASA) 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-IV eller ved synkoper.

I Danmark vælges oftest ASA fremfor myektomi (95 % vs. 5 %), og der er stor erfaring med denne behandlingstype på de specialiserede afdelinger. Effekten af ASA er god, og langt de fleste patienter (80-90 %) kan få reduceret deres symptomer og NYHA-klasse ved denne behandling. Det er ikke dokumenteret i kliniske studier, om ASA kan forlænge levetiden hos disse patienter. Behandlingen anses derfor primært som symptomlindrende, dog med en klar forventning om, at det påvirker patienternes prognose positivt. Selvom ASA er en invasiv procedure, anses risiko for død i forbindelse med indgrebet at være tæt på 0 % i Danmark, hvor alle patienter behandles på centre med stor behandlingsekspertise. Hos ca. 10 % af patienterne 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 risiko for infektion ca. hver 7-8. år, når pacemakeren skal skiftes. ASA kræver, at patienten er indlagt i 5-8 dage.



### Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af mavacamten er undersøgt i to placebokontrollerede fase III-studier, EXPLORER-HCM og VALOR-HCM, hos patienter med oHCM i NYHA-klasse II og III. Patienter havde obstruktion (LVOT-gradient  $\geq 50$ ) 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). Der er ikke studier med en direkte sammenligning mellem mavacamten og SRT, som er en vigtig del af den nuværende standardbehandling.

### Effekt

Sammenlignet med placebo har mavacamten vist en effekt på forbedring af patienternes funktionsniveau ved NYHA-klasse og forbedring af fysisk performance ved *peak* VO<sub>2</sub>. 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 remodelering af hjertet. Disse objektive mål understøtter effekterne, som er set på øvrige effektmål.

Der mangler fortsat langtidsdata for effekt og sikkerhed af mavacamten. Mavacamten har vist sig at kunne erstatte SRT for patienter i den observerede behandlingsperiode. Samtidig er det påvist, at effekten er reversibel, og det er derfor muligt, at patienter ved behandlingsophør alligevel vil have behov for SRT efterfølgende.

Der mangler kliniske randomiserede studier af septal reduktionsterapi (inklusive ASA) — både sammenlignet med hinanden og sammenlignet med mavacamten. Medicinrådet derfor lavet en naiv sammenstilling af studiedata.

Der er betydelige forbehold ved at sammenligne effekt af ASA fra registerstudier med effekt af mavacamten fra kliniske studier. Medicinrådet vurderer, at det ikke er sandsynligt, at effekten af mavacamten er bedre end effekten af ASA. Baseret på dansk klinisk erfaring med ASA kan en høj procentdel (80-90 %) opnå en betragtelig forbedret LVOT, samtidig med at de ikke har betydende symptomer i mange år frem. Dog er data for forskelligartet til at kunne drage endelige konklusioner.



### 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 alvorlige 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 %.

Baseret på tilgængelige data anses bivirkningen som værende reversibel ved behandlingsophør eller pausering.

EMAs produktresumé indeholder en advarsel vedr. systolisk dysfunktion.

Effekten af behandling med mavacamten er en reduceret kontraktilitet af hjertemusklen. En afledt risiko er hjerteinsufficiens som følge af systolisk dysfunktion. Patienter, som har alvorlige infektioner eller arytmier, kan have større risiko for systolisk dysfunktion. Den ekkokardiogramstyrede dosering og hyppig monitorering ved ekkokardiogram skal sørge for, at denne risiko minimeres. Behandlingen bør kun opstartes, hvis LVEF > 55 %.

Ved anvendelse af mavacamten er det derfor væsentligt at monitorere som foreskrevet gennem hele behandlingsforløbet. Af samme årsag er denne bivirkning også forbundet med en risiko for patienten. Det er væsentligt, at patienten er informeret om denne risiko og møder op til alle kontroller og får en hurtig erstatningstid ved sygdom/afysning og ligeledes en tid til kontrol ved forværring af symptomer. 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 omhyggelig 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.





### Samlet vurdering

Med den observerede effekt og sikkerhedsprofil er det ikke Medicinrådets vurdering, at mavacamten generelt bør anvendes før SRT. Mavacamten kan derimod anses for et medicinsk alternativ til SRT. Det kan være en fordel for udvalgte patienter at kunne erstatte en invasiv behandling såsom ASA eller myektomi med medicinsk oral behandling. Ud fra en klinisk vurdering kan mavacamten derfor være et relevant behandlingsvalg til patienter, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af ASA og/eller ikke er egnede til at gennemgå de invasive behandlinger (ASA og myektomi).

### *Ressourceforbrug i sundhedsvæsenet*

Ekkokardiogram foretages i Danmark af en læge (kardiolog) eller en specialiseret sygeplejerske. Svaret på undersøgelsen gives til patienten gennem kardiolog. Monitorering ved gentagen ekkokardiografi ved mavacamten-behandling medfører et øget ressourceforbrug.

### **Omkostningseffektivitet**

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af mavacamten i tillæg til  $\beta$ -receptorblokerende midler (BB) eller calciumantagonister (CCB) til behandling af obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, sammenlignet med BB/CCB alene. Patientpopulationen svarer til studierne og omfatter derfor den fulde population af patienter med fortsatte symptomer og obstruktion trods medicinsk behandling. SRT indgår i modellen som mulig efterfølgende behandling. Ved denne modellering kommer SRT delvis til at være en del af komparator, da flere patienter vil gennemgå denne procedure i komparator-armen. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en Markov-model og tager udgangspunkt i data fra EXPLORER-HCM-studiet.

Analysen, som ansøger har indsendt, tager udgangspunkt i stadier baseret på NYHA-klasser (NYHA I-IV). Transitioner er baseret på data fra EXPLORER-HCM-studiet og ekstern litteratur. I ansøgers analyse indgår også en række ekspertudtalelser fra et engelsk ekspertpanel til at modellere andel, som får SRT, og effekten af denne procedure. Herudover benyttes eksterne data til modellering af dødelighed i forbindelse med NYHA-klasser. Helbredrelateret livskvalitet afhænger af stadie og er baseret på EQ-5D-5L-data fra EXPLORER-HCM.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådet har ændret i antagelser vedr. effekt af SRT og andel, der gennemgår SRT, baseret på dansk klinisk praksis og behandlingsophør vedr. bivirkninger.

Medicinrådet har ændret i antagelsen omkring en øget dødelighed i NYHA-klasse II, III og IV. Der er ikke påvist en overlevelsesgevinst af nuværende standardbehandling (BB/CCB +/- SRT) eller af mavacamten. Medicinrådet vurderer, at det ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, at mavacamten giver en overlevelsesgevinst sammenlignet med nuværende standardbehandling (BB/CCB (+/-SRT)).

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mavacamten + BB/CCB og BB/CCB alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-



gevinsten er ca. [redacted] QALY ved en behandlingstid på ca. 11 år. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvoraf de vigtigste er manglende sammenligning mellem mavacamten og ASA, langtidseffekt ved mavacamten og dødelighed ved NYHA-klasser.

Følsomhedsanalyser med ansøgers antagede dødelighed i NYHA-klasser viser, at det har stor betydning for analysens resultat. Ved anvendelse af ansøgers estimater stiger QALY-gevinsten fra [redacted] til [redacted] mens ICER falder fra ca. [redacted] DKK til [redacted] DKK.

Omkostninger til hyppig ekkokardiografi har ikke stor betydning for resultatet i modellen, men er af stor praktisk betydning. Ressourcetrækket til monitorering af en større patientgruppe ved hyppige ekkokardiografier kan ikke modelleres tilstrækkeligt, da mangel på ressourcer ikke kan prissættes retvisende.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Mavacamten	BB/CCB	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: N/A Beregnet med SAIP: N/A	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 5,0 mio. DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	

Da analysen er usikker, har Medicinrådet tilføjet en oversigt over årlige lægemiddelomkostninger for mavacamten sammenlignet med DRG-taktst for ASA.

#### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mavacamten vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5, hvis mavacamten anbefales til den ansøgte indikation og ansøgers foreslåede anvendelse (n = 348 i år 5). Patientantallet er dog usikkert og kan være meget lavere ved en anden anvendelse af lægemidlet.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>15</b>
1.1	Om vurderingen .....	15
1.2	Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) .....	15
1.3	Mavacamten .....	18
1.4	Nuværende behandling i Danmark .....	19
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>20</b>
2.1	Litteratursøgning.....	20
2.2	Kliniske studier.....	22
2.2.1	EXPLORER-HCM [9] .....	23
2.2.2	EXPLORER-LTE .....	23
2.2.3	VALOR-HCM [10].....	24
2.2.4	Jensen 2011 [2] .....	25
2.2.5	Veselka 2016 [12].....	25
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	25
2.3.1	Population.....	26
2.3.2	Intervention .....	27
2.3.3	Komparator .....	28
2.3.4	Effektmål .....	28
2.4	Sammenligning af effekt .....	29
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	29
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	29
2.4.2.1	NYHA-klasse .....	30
2.4.2.2	PVO2 .....	32
2.4.2.3	LVOT-gradient (left ventricular outflow tract gradient) .....	32
2.4.2.4	Livskvalitet ved KCCQ-CSS.....	35
2.4.2.5	Øvrige effektmål .....	36
2.4.2.6	Effekt i long term extension studier .....	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	38
2.6	Samlet vurdering vedr. anvendelse af mavacamten.....	39
2.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	40
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>40</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	40
3.2	Model.....	41
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	47
3.4	Omkostninger .....	48
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	48
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	49
3.4.2.1	Omkostninger til septal reduktionsbehandling .....	49
3.4.2.2	Monitoreringsomkostninger.....	50



3.4.3	Bivirkningsomkostninger .....	52
3.4.4	Patientomkostninger .....	53
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	53
3.6	Resultater .....	55
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....	55
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	56
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>60</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	60
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	61
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>69</b>
9.1	Patientkarakteristika .....	69
9.2	Patientflow i den sundhedsøkonomiske model .....	71



## 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 overførbare 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](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 67.



# Begreber og forkortelser

<b>ASA:</b>	Alkohol septal ablation
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>BB:</b>	B-receptorblokerende midler
<b>CCB:</b>	Calciumantagonister
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>LVEF:</b>	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
<b>LVOT:</b>	<i>Left ventricular outflow obstruction</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICD:</b>	Implanterbar Cardioverter Defibrillator
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MR:</b>	Magnetisk Resonans
<b>NYHA:</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>oHCM:</b>	Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>QALY:</b>	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SRT:</b>	Septal reduktions terapi



**PSA:** Probabilistisk følsomhedsanalyse



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

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

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.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af BMS. 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 sarkomer (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 (hjerterbanken), særlig ved aktivitet men kan også være forekommende i hvile. 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-KLASSER

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  $\geq$  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 ( $\geq 3$  sammenhængende slag med frekvens  $\geq 120$  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 [1]. Høj behandlingseksperise 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 alkohol septal ablation har vist en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningen [2].



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.

### 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 kardiel 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 [3].

#### *Dosis og administration*

Mavacamten administreres som kapsel til oral anvendelse én gang dagligt. Doseringsintervallet er fra 2,5 mg til 15 mg (2,5, 5, 10 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 [3].

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

Mavacamten er ikke orphan drug og har ingen andre indikationer.

#### *Monitorering ved ekkokardiogram (ultralydsscanning af hjertet)*

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).

Patienten skal vurderes i uge 4, uge 8 og uge 12. Ved hver dosisjustering vurderes efter 4 uger igen. Når vedligeholdelsesdosis er etableret, bør patienten vurderes hver 12. uge. Alle vurderinger skal foretages med ekkokardiogram. Disse monitoreringsforhold er væsentlige at følge, da en for høj eksponering i den enkelte patient kan føre til systolisk dysfunktion. Hvis patientens LVEF er < 50 %, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, indtil LVEF igen er ≥ 50 %. Herefter kan behandlingen genoptages med monitorering på samme vis som beskrevet ovenfor [3].



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 er potentielt livslang.

Mavacamten er ikke orphan drug og har ingen andre indikationer.

## 1.4 Nuværende behandling i Danmark

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 (ASA) 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.

Valg mellem ASA 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 *recovery* ved myektomi, som er en åben operation.

I Danmark vælges oftest ASA fremfor myektomi (95 % vs. 5 %), og der er lang erfaring med denne behandlingstype på de 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 [PT SMA - Perkutan Transluminal Septal Myokardial Ablation \(rigshospitalet.dk\)](https://www.rigshospitalet.dk/ptasma).

Medicinerådet estimerer, at næsten alle symptomatiske patienter, som opfylder kriterierne for septal reduktionsbehandling, vil gennemgå denne procedure. Enkelte patienter kan ikke gennemgå ASA 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.

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. Studier har vist, at ASA også kan udføres ved NYHA-II uden yderligere skadelige



effekter [5], så det er en afvejning af patientens symptombyrde og ønske om reduktion i symptomer, som er afgørende for beslutning om yderligere behandling.

ASA 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 ASA 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 ASA, uden at det medfører øget risiko for *major adverse cardiovascular events* (MACE) [6].

Septal alcohol ablation er et invasivt indgreb, som derfor medfører en ulempe for patienten. Ekspertise med behandlingen er afgørende for behandlingens risici og succes [7]. I Danmark udføres alle ASA på centre, som er specialiserede, og som har erfaring og ekspertise inden for området. Medicinrådet anslår, at der udføres ca. 40 ASA-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 ASA 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 [8]. Der er en risiko for infektion ca. hver 7-8. år, når pacemakere skal skiftes.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 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 [9], men har på forespørgsel fra Medicinrådet 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 [10].

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.



### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet vurderer, at VALOR-HCM er et relevant studie, da det inkluderer patienter med sværere symptomer på sygdom. Disse patienter vil i højere grad være kandidater til yderligere behandling fx med mavacamten eller SRT. Medicinrådet inkluderer resultater for mavacamten vs. placebo for begge fase III-studier (EXPLORER-HCM og VALOR-HCM). Begge studier indgår i EMAs gennemgang og svarer overnes med indikationen for mavacamten.

Medicinrådet vurderer også, at i dansk klinisk praksis vil SRT i form af septal alkohol ablation være en relevant komparator for en del af patienterne, som har svære symptomer på sygdom. Dermed vurderer Medicinrådet også det vil være relevant med en sammenligning af effekt og sikkerhed for mavacamten vs. ASA og har derfor bedt ansøger om at redegøre for effekten af ASA i relation til dansk klinisk praksis i ansøgningen. Ansøger har ikke inkluderet sådanne data i ansøgningen. Medicinrådet har derfor selv fundet relevant data til brug for en naiv sammenligning.

Der foreligger ikke kliniske randomiserede studier af septal reduktionsterapi, og mavacamten er heller ikke undersøgt i sammenligning med septal reduktionsterapi. Medicinrådet har kendskab til observationelle studier, som inkluderer danske patienter, og disse vil anvendes til at estimere effekt og sikkerhed af ASA, som kan danne baggrund for en naiv sammenligning med mavacamten. Der udføres altså ikke en systematisk litteratursøgning indenfor området. Det vurderes at være væsentligt, at effekten bestemmes ud fra data, som bedst muligt repræsenterer danske forhold og patienter. De anvendte studier vedr. ASA er fundet ved en fokuseret søgning vejledt af danske kliniske eksperter. Resultaterne af disse studier er sammenholdt med erfaring med ASA fra dansk klinisk praksis.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Fase III-studier af mavacamten**

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EXPLORER-HCM [9]	oHCM NYHA klasse II og III	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)	NYHA-klasse, pVO <sub>2</sub> , LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører, målinger fra magnetisk resonans (30 uger)	NYHA-klasse, livskvalitet ved EQ-5D-5L
VALOR-HCM [10]	oHCM-kandidater til SRT (primært NYHA-klasse III)	Mavacamten (n=56)	Placebo (n=56)	Egnet til SRT, NYHA-klasse, LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører (16 uger)	Indgår ikke i ansøgers model

Effekt og sikkerhed af mavacamten er undersøgt i to placebokontrollerede fase III-studier EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. VALOR-HCM var placebokontrolleret i 16 uger, og herefter overgik alle til mavacamten op til 56 uger [11]. EXPLORER-LTE er et igangværende long-term extension studie for patienter, som gennemførte EXPLORER-HCM. Ansøger har i ansøgningen ikke inkluderet studier, som undersøger effekten af SRT i form af septal alkohol ablation.

**Tabel 2. Studier af patienter, som har gennemgået alcohol septal ablation**

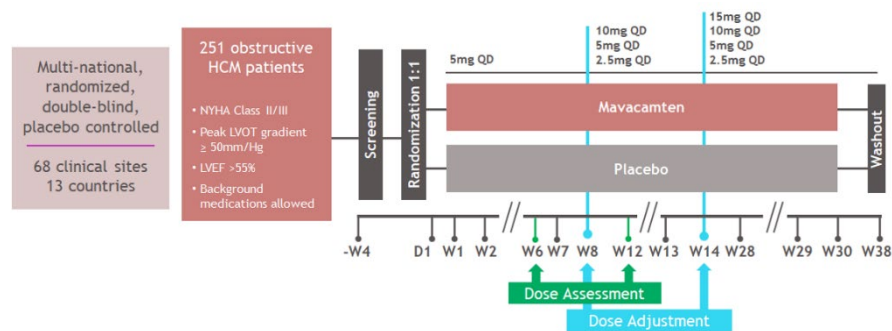
Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Jensen 2011 [2]	oHCM gennemgår SRT (ASA)	ASA (n=279)	ingen	NYHA-klasse, LVOT-gradient	Indgår ikke i ansøgers model
Veselka 2016 [12]	oHCM gennemgår SRT (ASA)	ASA (n=1275)	ingen	NYHA-klasse, LVOT-gradient	Indgår ikke i ansøgers model



### 2.2.1 EXPLORER-HCM [9]

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  $\geq 50$  mmHg i hvile eller med provokation på tidspunktet for oHCM-diagnosticering og Valsalva LVOT-gradient  $\geq 30$  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 (pVO<sub>2</sub>).



Figur 1: Studiedesign EXPLORER-HCM

Studiets primære endepunkt omfattede en ændring ved uge 30 i motionskapacitet målt vha. pVO<sub>2</sub> og symptomer målt vha. NYHA-funktionsklassifikation, defineret som en forbedring i pVO<sub>2</sub> med  $\geq 1,5$  ml/kg/min. og en forbedring i NYHA-klasse med mindst 1 ELLER en forbedring af pVO<sub>2</sub> 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 pVO<sub>2</sub> 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.

### 2.2.2 EXPLORER-LTE

Patienter, som gennemførte EXPLORER-HCM, kunne genoptage behandling med mavacamten i et open-label longterm extension studie EXPLORER-LTE.

Formålet med dette studie er at undersøge langtidseffekt og sikkerhed ved mavacamten.





### 2.2.3 VALOR-HCM [10]

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  $\geq 50$  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.

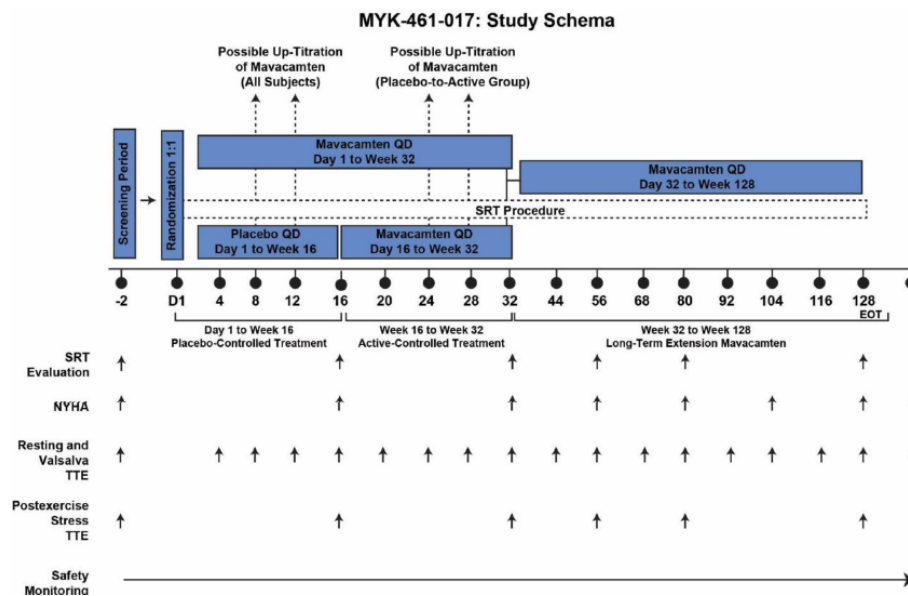
Det primære endepunkt var sammensat af:

- at patienten besluttede at fortsætte med SRT før eller ved uge 16 eller
- patienter, som forblev egnede til SRT (LVOT-gradient på  $\geq 50$  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.



Figur 2: VALOR-HCM studiedesign



#### 2.2.4 Jensen 2011 [2]

Jensen 2011 rapporterer data fra 313 procedurer (1999-2001) af ASA i 279 oHCM-patienter fra 4 behandlingscentre i Skandinavien. Data er opsamlet i en skandinavisk database ([www.scand-hocm.org](http://www.scand-hocm.org)). Alle centre var højt specialiserede ift. ASA. 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. patiente, og der blev lavet 594 ekkokardiografier herover en opfølgningstid på  $2.9 \pm 2.6$  år.

#### 2.2.5 Veselka 2016 [12]

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 ASA fra 1996-2015 på 10 tertiære europæiske behandlingscentre herunder Gentofte Danmark. Patienter blev fulgt 3-6 mdr. efter ASA 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].

### 2.3 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
<b>Population</b>	Patienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati i New York Heart Association, NYHA, klasse II og III.	Populationen svarer overordnet set til 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	Samme population er anvendt.
<b>Intervention</b>	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.	Dosering svarer til produktresuméet.	Dosis udregnes baseret på studiedata.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	Baggrundsbehandling er betablokkere eller calcium kanal blokkere.		
<b>Komparator</b>	Placebo. Baggrundsbehandling er betablokkere (BB) eller calcium kanal blokkere (CCB)	Den medicinske baggrundsbehandling er retvisende. SRT i form af alcohol septal ablation er en væsentlig del af nuværende standardbehandling for patienter med symptomer svarende til NYHA-klasse III. Behandlingen indgår ligeledes i den sundhedsøkonomiske model. Medicinrådet ønsker derfor også at sammenligne effekten og sikkerheden af mavacamten med alcohol septal ablation.	Nuværende standardbehandling bestående af medicinsk behandling efterfulgt af SRT.
<b>Effektmål</b>	NYHA-klasse, pVO2 LVOT-gradienten, 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.

### 2.3.1 Population

EXPLORER-HCM: Demografi og sygdoms karakteristika ved baseline var afbalanceret mellem mavacamten og placebo (se bilag 9.1). Gennemsnitsalderen var 59 år, 54 % (mavacamten) vs. 65 % (placebo) var mænd, middelværdien for body mass index (BMI) var 30 kg/m<sup>2</sup>, 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 forsøgsdeltagere 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 sygdoms karakteristika ved baseline var afbalanceret mellem mavacamten og placebo (se bilag 9.1). Gennemsnitsalderen var 60,3 år, 51 % var mænd, middelværdien for BMI var 31 kg/m<sup>2</sup>, 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 forsøgsdeltagere 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.

#### **Medicinrådets vurdering af population**

Populationen i EXPLORER-HCM svarer tilstrækkeligt overens med de tilsvarende patienter i dansk praksis. Medicinrådet 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. 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 patienter i dansk praksis, som er egnede til SRT. Studiet er foretaget på centre i USA. I dansk praksis vælger 95 % septal alkohol ablation fremfor septal 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.

#### **2.3.2 Intervention**

Mavacamten 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 (2,5, 5, 10 eller 15 mg). 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 Vasalva 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 12. uge. Til alle tidspunkter skal laves ekkokardiografi. Hvis patientens LVEF er < 50 %, bør behandlingen afbrydes i 4 uger, og indtil LVEF igen er  $\geq$  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. Indenfor det første halve år er det som minimum 4 ekkokardiografier pr. patient, som er i behandling. På et år vil der være minimum 6 ekkokardiografier pr. patient. Ved eventuelle dosisjusteringer vil der være behov for flere ekkokardiografimålinger.

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

Ved en eventuel anbefaling af mavacamten til en stor patientpopulation ville der skulle tilføres ekstra ressourcer til disse undersøgelser vedr. justering af dosis og jævnlige undersøgelser ved ekkokardiografi.

### **2.3.3 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 typisk i form af ASA. Denne behandling indgår ikke i mavacamten's 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 ASA, 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.

### **2.3.4 Effektmål**

Virksomheden har indsendt data for mavacamten vs. placebo for NYHA-klasse, pVO<sub>2</sub>, LVOT-gradient, livskvalitet, kardielle biomarkører, målinger fra ekkokardiografi og magnetisk resonans af hjertet.



### Medicinerådets vurdering af effektmål

De indsendte effektmål er relevante for at vurdere mavacamten's effekt. Medicinerådet opgør ikke kompositte endepunkter. Medicinerådet udvælger de effektmål, som de finder relevante at medtage i vurderingen.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### 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 ASA baseret på registerdata, indeholdende data fra dansk praksis.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

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

Effektmål	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)	Resultat (95 % CI)
Forbedring $\geq 1$ i NYHA-klasse	80 (65 %)	40 (31 %)	34 %-point (22; 45)
NYHA-klasse=1	61 (50 %)	27 (21 %)	-
pVO <sub>2</sub> 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)



Effekt mål	Mavacamten (n=123)	Placebo (n=128)	Resultat (95 % CI)
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)

**Table 5: Oversigt over effektestimater VALOR-HCM uge 16**

Effekt mål	Mavacamten (n=55)	Placebo (n=53)	Resultat 95% CI
Patienter, som er egnet til SRT	10 (17,9 %)	43 (76,8 %)	58,9 %-point (44; 74)
Ændring ≥1 i NYHA-klasse	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)	41 %-point (24, 58)
Post-exercise LVOT-gradient mmHG	-39,1 (SD 36,5)	-1,8 (SD 28,8)	-37,2 (-48,1; -26,2)
Ændring fra baseline			
Valsalva LVOT-gradient mmHG	-45,2 (SD 28,5)	0,4 (SD 29,7)	-47,6 (-58,2; -37,0)
Ændring fra baseline			
Hvile LVOT-gradient mmHG	-36,0 (SD 28,8)	-1,5 (SD 26,5)	-33,4 (-42,3; -24,5)
Ændring fra baseline			
Livskvalitet (KCCQ-CCS)	10,4 (SD 16,1)	1,8 (SD12,0)	9,45 (4,9-14,0)

#### 2.4.2.1 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 dog usikkert, om en forbedring 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. I studier af overlevelse efter ASA har alder, septum tykkelse før ASA, NYHA-klasse før ASA og LVOT-gradient ved sidste opfølgning vist sig at være associeret med overlevelse [12].

**Table 6: Resultater for NYHA-klasse**

	EXPLORER-HCM uge 30		VALOR-HCM uge 16		ASA [12] median 3,9 år
	mavacamten n=123	placebo n=128	mavacamten n=55	placebo n=53	ASA n=1275
Andel, der forbedrer NYHA-klasse $\geq 1$	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  $\geq 1$  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 ASA, har vist, at ved en median opfølgningstid på 3,9 år opnåede 86 % en forbedring i NYHA-klasse. Der var ingen kontrolgruppe til sammenligning [12].

Andel der opnår en forbedring i NYHA-klasse er ikke opgjort i Jensen 2011 [2]. 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.

#### Medicinerådets vurdering

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 (inklusiv alcohol septal ablation) både sammenlignet med hinanden og sammenlignet med mavacamten.

Registerstudiet, som undersøger effekten af ASA, er baseret på data fra tertiære centre, hvilket er afgørende betydning for effekten. Der indgår danske patienter i studiet og resultaterne fra registerstudiet svarer ligeledes overens med Medicinerådets forventning til effekten af ASA 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 ASA at være numerisk større end observeret med mavacamten i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. Medicinerådet vurderer derfor, at det ikke er sandsynligt, at effekten af mavacamten er bedre end effekten af ASA. Dog er data for forskelligartet til at kunne drage endelige konklusioner.





#### 2.4.2.2 PVO2

pVO2 bestemmes ved maks. test på løbebånd eller cykel. Arbejdstest 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 7: 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.

Medicinerådet har ikke kendskab til studier, som undersøger pVO2 efter ASA.

#### Medicinerådets 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 [13]. Grundet påvirkning fra underliggende behandling med betablokkere synes effekten på andre effektmål, som ikke påvirkes af betablokkere, at være mere relevant for denne vurdering.

#### 2.4.2.3 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 risikoberegningen for pludselig død. En værdi på LVOT > 30 er tærskelværdien for obstruktion og har vist en association til højere NYHA-klasse og død [14]. 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 8: Resultater for LVOT-gradient**

	EXPLORER 30 uger		VALOR 16 uger		ASA
	mavacamten	placebo	mavacamten	placebo	ASA
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	-49 (34,4)	-12 (SD?)	-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) [2]
	Forskel: -47,6 (-58,2; -37,0)				
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) [2]
	Forskel: -33,4 (-42,3; -24,5)				Ændring fra 67 til 16 mmHg efter median 3,9 år
					N=1275 (Veselka 2016) [12]
	Forskel: -33,4 (-42,3; -24,5)				
Patienter, som er egnet til SRT*			10 (17,9 %)	43 (76,8 %)	
					Forskel: 58,9 %-point (44; 74)
Post-exercise LVOT < 50 (Tærskelværdi for SRT)	75 (74 %), n=101	22 (21 %), n=106			
	Forskel: 53 %-point (42; 65)				
Post-exercise LVOT < 30	64 (57 %), n=113	8 (7 %), n=114			



**EXPLORER 30 uger** **VALOR 16 uger** **ASA**

(Tærskelværdi for obstruktion)

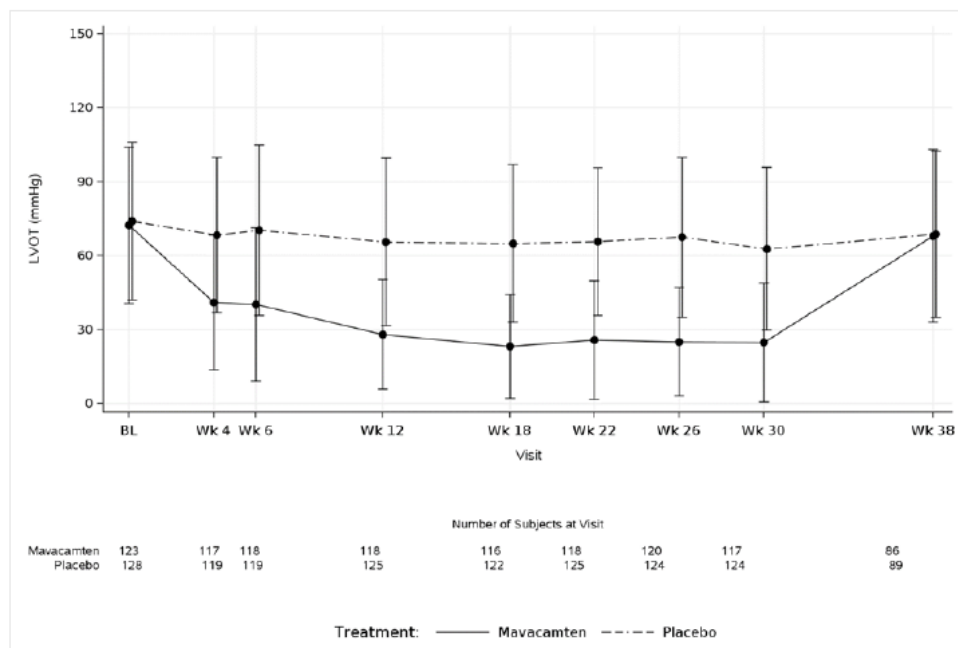
Forskel: 50 %-point (39; 60)

\* Defineret som LVOT > 50% i hvile, ved valsalva 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 patienter, 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 3: EXPLORER-HCM: Gennemsnit (SD) Valsalva LVOT gradient ved forskellige besøg for mavacamten og placebo [15]**

Effekten af septal alcohol ablation er opgjort baseret på skandinaviske registerdata indeholdende data fra 313 procedurer [2]. 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.



Effekten af ASA er ligeledes opgjort ved data fra EURO-ASA register (10 centre fra 7 europæiske lande herunder Gentofte, Danmark) indeholdende 1.275 patienter, som fik ASA [12]. 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 ASA, 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 ASA, 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 ASA at være numerisk større end observeret med mavacamten i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM. Medicinrådet vurderer derfor, at det ikke er sandsynligt, at effekten af mavacamten er bedre end effekten af ASA. Dog er data for forskelligartet til at kunne drage endelige konklusioner.

#### 2.4.2.4 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.

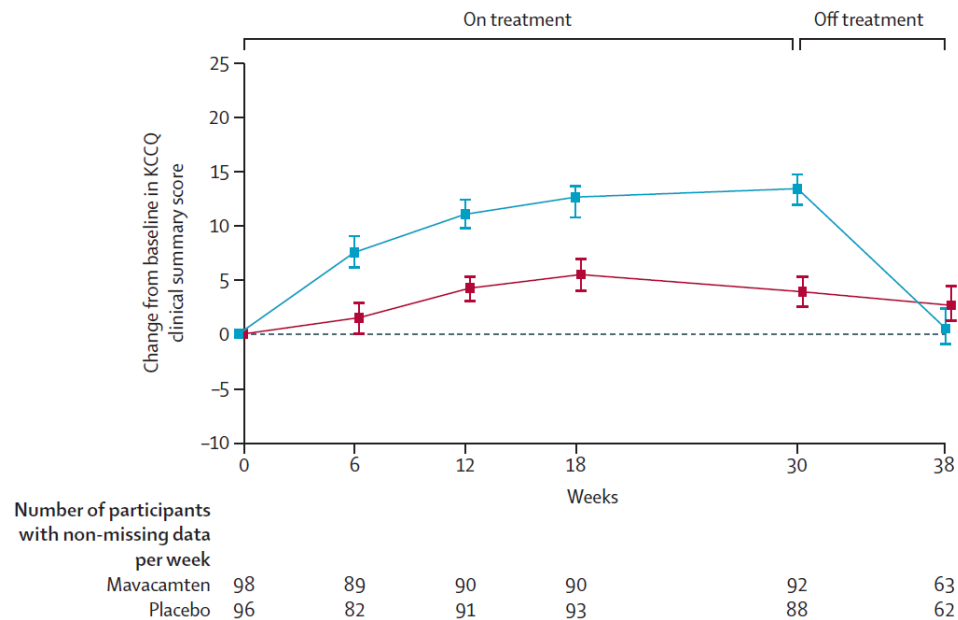
**Tabel 9: Resultater for KCCQ-CSS**

	EXPLORER 30 uger [16]		VALOR 16 uger [17]	
	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  $\geq 10$ -points forbedring [9].



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



**Figur 4: EXPLORER-HCM: ændring fra baseline i KCCQ-CSS ved forskellige besøg, blå mavacamten, rød placebo [16]**

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

#### 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 [16]. Forbedringen ved mavacamten overfor placebo kan derfor anses som lille-moderat. Forbedring i livskvalitet kan ikke sammenholdes mellem mavacamten og ASA. Baseret på klinisk erfaring forventes en forbedring i livskvalitet ved ASA grundet den forbedring, der opnås i patienternes symptomer og funktionsniveau.

#### 2.4.2.5 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 [9].



### **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 [18]. 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 eksploratorisk 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 [19].

### **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 remodelering af hjertet, som kan have positiv effekt på den korte bane. Det er dog endnu usikkert, om denne remodelering vil fortsætte med at være en fordel, eller om det kan være skadeligt ved længerevarende behandling, hvis fx LVEF fortsat er faldende.

Medicinrådet har ikke kendskab til data for ASA, 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 ASA kan ses en grad af remodelering, hvor sekundære hypertrofier i hjertet mindskes, når LVOT-gradienten udbedres.

#### **2.4.2.6 Effekt i long term extension studier**

EXPLORER-LTE: 219 patienter var fulgt til uge 48, 205 patienter indtil uge 84 og 104 patienter indtil uge 108. 55 % fik enten 5 mg eller 10 mg mavacamten. Generelt er effekten på NYHA-klasse og LVOT ensartet mellem EXPLORER-LTE og EXPLORER-HCM-studiet, og effekten ser ud til at kunne vare ved for de patienter, som er undersøgt i opfølgingsstudiet [15].

VALOR-HCM: efter 16 uger i VALOR-HCM overgik alle patienter til mavacamten og effekt og sikkerhed er opgjort op til 56 uger, hvor 89 % af patienterne var i fortsat behandling. Effekten ser ud til at være vedvarende i op til 56 uger for de patienter, som er undersøgt i studiet [11].



## 2.5 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 %) [3]. 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 % [11].

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. Behandlingerne bør kun opstartes, hvis LVEF > 55 %.

EMAs produktresumé indeholder en advarsel vedr. systolisk dysfunktion[3]:

"Systolisk dysfunktion er defineret som symptomatisk LVEF < 50 %. 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 arytmi (herunder atrieflimren eller en anden ukontrolleret takyarytmi), 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, bryst smerter, 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  $\geq$  50 %.



Herudover vedr. risiko for hjerteinsufficiens eller tab af respons på mavacamten på grund af interaktioner: 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”.

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

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed for mavacamten**

Systolisk dysfunktion ved LVEF < 50 % eller lavere er en alvorlig bivirkning og risiko ved mavacamten, som er til stede selv ved ekstensiv monitorering og dosisjustering ud fra ekkokardiogram i kliniske studier. LVEF skal overvåges gennem hele behandlingsforløbet. Et mindre fald i LVEF på 9 %-point sås over 84 uger. Observationstiden er dog stadig relativt begrænset for mavacamten, og det er derfor uvist, hvordan hjertet påvirkes over en længere tidshorizont.

Det gennemsnitlige fald over tid er i sig selv ikke i en bekymrende størrelsesorden, men det er bekymrende, at enkelte patienter oplever fald, der kan være alvorlige. Interaktioner med lægemidler og CYP2C19-status, som kan påvirke metabolisering af mavacamten, udgør samtidig en øget risiko for systolisk dysfunktion. De øvrige observerede bivirkninger er oftest ikke alvorlige.

Til sammenligning er ASA en invasiv procedure, som dog i Danmark anses for at være forbundet med meget lav risiko. Ulempen er, at det kræver indlæggelse på hospital i 5-8 dage under proceduren, samt at ca. 10 % får brug for en pacemaker pga. selve proceduren pga. atrioventrikulær blok (AV-blok). Der er en risiko for infektion ca. hver 7-8. år, når pacemakern skal skiftes. For de fleste patienters vedkommende er ASA en éngangsbehandling (10 % kræver gen-behandling).

## **2.6 Samlet vurdering vedr. anvendelse af mavacamten**

Med den observerede effekt og sikkerhedsprofil er det ikke Medicinrådets vurdering, at mavacamten generelt bør anvendes før SRT. Mavacamten kan derimod anses for et medicinsk alternativ til SRT. Det kan være en fordel for udvalgte patienter at kunne erstatte en invasiv behandling såsom ASA eller myektomi med medicinsk oral behandling. Ud fra en klinisk vurdering kan mavacamten derfor være et relevant behandlingsvalg til patienter, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af ASA og/eller ikke er egnede til at gennemgå de invasive behandlinger (ASA og myektomi).

Ved anvendelse af mavacamten er det væsentlig at monitorere som foreskrevet i SmPC gennem hele behandlingsforløbet. Bivirkningen systolisk dysfunktion er forbundet med en risiko for hjerteinsufficiens. Det er væsentligt, at patienten er informeret om denne risiko og møder op til alle undersøgelser og får en hurtig erstatningstid ved sygdom/aflysning og ligeledes en tid til kontrol ved forværring af symptomer. 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 behandelende læge før start og stop på anden medicin.





## 2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er lav risiko for bias i de placebo-kontrollerede studier. Effekten af mavacamten overfor placebo er dokumenteret i to fase 3-studier, som viser ensartede resultater på relevante effektmål. Der er derfor få usikkerheder forbundet med effekten på disse effektmål, og patienterne svarer tilstrækkeligt til patienter i dansk praksis. Mavacamten har vist sig at kunne erstatte SRT i den observerede behandlingsperiode. Samtidig er det påvist, at effekten er reversibel, og det er derfor muligt, at patienter ved behandlingsophør alligevel vil have behov for SRT efterfølgende.

Studierne måler ikke på patienternes overlevelse, og korrelationen mellem behandling og overlevelse er ikke velbeskrevet i denne patientpopulation. Længere opfølgningstid er derfor fortsat relevant for langtidseffekter. Yderligere mangler der fortsat langtidsdata for sikkerhed af mavacamten. Det er ikke sikkert, om den observerede remodellering af hjertet udelukkende er gavnlige på længere sigt, eller om der kan være tale om skadelig virkning på hjertet efter længere tidsbehandling.

Den primære usikkerhed ved vurderingen er en manglende sammenligning med ASA, 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 ASA er forbundet med store usikkerheder.

# 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved mavacamten + BB/CCB sammenlignet med BB/CCB alene til behandling af patienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati i NYHA-klasse II og III. SRT indgår som mulig efterfølgende behandling i begge behandlingsarme.

Ansøgers analyse er hovedsageligt baseret på EXPLORER-HCM.

Resultater for de væsentligste effektmål er sammenlignelige mellem EXPLORER-HCM og VALOR-HCM, samtidig inkluderer VALOR-HCM færre patienter. Derfor anvender Medicinrådet analysen, som er baseret på EXPLORER-HCM, og dermed patienter, som starter behandling i NYHA-klasse II og III, som svarer til den indikation, ansøger har søgt om.

## 3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers indsendte analyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont, der er livslang, hvilket i analysen er svarende til 40 år. Sundhedseffekter og omkostninger er diskonteret med 3,5 % de første 35 år og fra år 36 med 2,5 %.

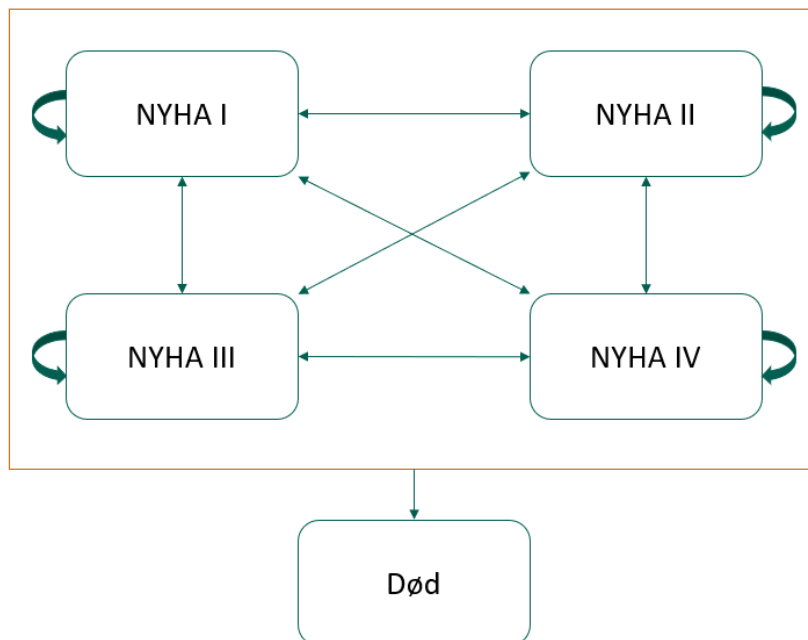


### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

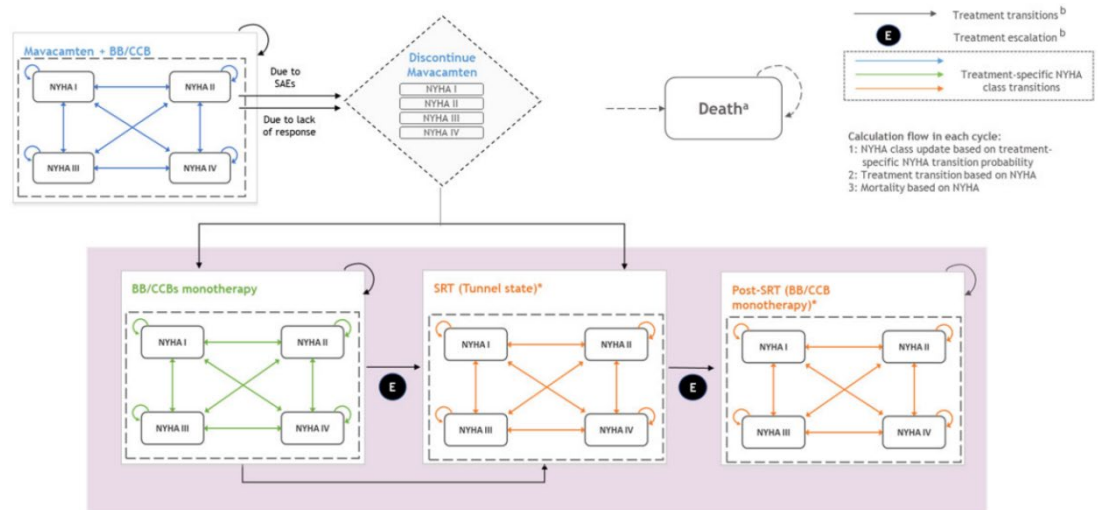
I Medicinerådets hovedanalyse ændres diskonteringsrenten til en fast rente på 3,5 % pr. år efter første år, jf. Medicinerådets opdaterede ansøgningskema.

## 3.2 Model

Ansøger analyse er baseret på en Markov-model med en række gensidigt ekskluderende stadier baseret på patientens NYHA-klasse. Modellen består i alt af fem stadier (NYHA I, II, III, IV og død). Figur 5 er en forsimpning af modellen og dens stadier, mens den fulde model inklusive struktur og stadier er vist i Figur 6.



Figur 5. Forsimpleret figur over modellens stadier og strukturelle opbygning



**Figur 6. Modellens stadier og strukturelle opbygning**

Bevægelserne rundt i modellen er baseret på transitionsandsynligheder mellem NYHA-klasser og risiko for død.

I ansøgers model er der varierende cykluslængde i de første 30 og 46 uger for hhv. mavacamten-armen og BB/CCB-armen, som baseres på vurderingstidspunkter fra EXPLORER-HCM-studiet. Efter de hhv. 30 og 46 uger er der en cykluslængde på 28 dage, da dette stemmer overens med den forventede dosering af mavacamten (én pakning = 28 kapsler). I modellen er der lavet half-cycle correction. Ved EXPLORER-HCM studiestart var der 72,9 % og 27,1 % af patienterne i hhv. NYHA II og NYHA III. Ansøger anvender denne fordeling i modellens start. Ved hver cyklusstart kan patienterne bevæge sig mellem stadierne eller forblive i deres nuværende stadie.

I interventionsarmen modtager patienterne indledende mavacamten + BB/CCB, mens de i komparatorarmen modtager BB/CCB alene.

### Transitionssandsynligheder

For mavacamten + BB/CCB er de kortsigtede transitionssandsynligheder baseret på data fra EXPLORER-HCM ved uge 30, mens de for BB/CCB alene er baseret på data ved 46 uge, hvilket er perioden indtil første vurderingstidspunkt i EXPLORER-LTE.

Ansøger har data fra EXPLORER-LTE for mavacamten's effekt i op til 106 uger, men vælger ikke at anvende dette i egen hovedanalyse, da der er tale om et open-label-studie, og at ca. halvdelen af patienterne (komparator-armen fra EXPLORER-HCM) opstartede mavacamten, mens de resterende havde modtaget behandlingen gennem hele EXPLORER-HCM. I modellen er der indbygget muligheden for at anvende data for 106 uger som et scenarie. Dette præsenterer Medicinrådet i en følsomhedsanalyse.



Til at afspejle sygdomsprogression over tid og udvikling i NYHA-stadier ved progredierende sygdom og øget alder, anvender ansøger et prospektivt studie af Maron et al. fra 2016[20]. I studiet af Maron er der inkluderet 324 patienter med oHCM, der ved start kategoriseres som NYHA-klasse I eller II. Patienterne var yderligere inddelt efter, om de havde obstruktion i hvile eller ved provokation. Af de patienter med obstruktion i hvile, progredierede 7,4 % pr. år til NYHA-klasse III eller IV, mens det kun var 3,2 % af patienter med obstruktion ved provokation, der progredierede til NYHA III eller IV pr. år.

I den sundhedsøkonomiske model anvender ansøger et vægtet gennemsnit af de årlige progressionsrater fra Maron til at estimere den naturlige sygdomsprogression for patienterne i behandling med BB/CCB alene og for patienterne i stadiet post-SRT. For patienterne i behandling med mavacamten forventer ansøger, at progressionen af NYHA-klasse vil være langsommere. I EXPLORER-HCM-studiet var der 68,75 % af patienterne i placebogruppen, der havde forværret deres NYHA-klasse over de 30 uger, mens det var 34,96 % af patienterne i mavacamten-gruppen. Det er en relativ forskel på 50,85 %, og på den baggrund vælger ansøger at antage, at der også vil være en forskel på ca. 50 % i den naturlige sygdomsprogression for patienter i behandling med mavacamten sammenlignet med dem i behandling med BB/CCB alene.

#### **Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder**

Ansøger har anvendt fordelingen af patienter mellem NYHA II og NYHA III fra EXPLORE-HCM studiestart i modellen. Medicinrådet mener, at det vil være mere realistisk i dansk klinisk praksis, hvis størstedelen af patienterne var i NYHA III ved behandlingsopstart af mavacamten og udfører derfor en følsomhedsanalyse, med denne antagelse.

Medicinrådet mener ikke, at ansøgers valg om at basere transitionssandsynligheder for mavacamten og BB/CCB på forskellige tidsperioder er acceptabelt. Ansøger argumenterer, at det ikke vil være retvisende at anvende data fra perioden efter EXPLORER-HCM, hvor der var en *washout* periode inden LTE-studiet, for mavacamten. Dette argument er Medicinrådet enig i, men mener, det er u hensigtsmæssigt også for BB/CCB-armen, og mener ikke, der bør være forskel i tidsperioderne. På baggrund af dette anvendes der 30-ugers data fra EXPLORER-HCM til at estimere transitionssandsynligheder for både mavacamten og BB/CCB.

Den gennemsnitlige behandlingstid for mavacamten bliver på baggrund af transitionssandsynlighederne og øvrige antagelser ca. 11 år. I bilag 9.2 kan patienternes placering i alle modellens cyklusser ses.

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.

#### **SRT**

Der er i modellen indbygget en sandsynlighed for, at patienterne modtager en SRT, hvilket ansøger omtaler som øget behandlingsindsats. I Tabel 10 er andelen af patienterne i behandling med BB/CCB alene, der modtager en SRT, vist.



**Tabel 10. Andelen af patienter i NYHA-stadierne, der modtager en SRT årligt i ansøgers analyse**

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
BB/CCB til SRT + BB/CCB	0 %	0,08 %	0,72 %	0,11 %

En SRT er i modellen indbygget som et tunnelstadium. Det vil sige, at patienterne i én cyklus befinder sig i SRT-stadiet, hvorefter de rykker til et post-SRT-stadium. I Tabel er ansøgers antagelser vedr. patienternes ændring af NYHA-klasse ved en SRT vist. Ansøger estimerer andelen af patienter, der i hvert NYHA-stadium vil modtage en SRT, på baggrund af et upubliceret engelsk *expert elicitation study* fra 2021, som er udført af ansøger selv.

I post-SRT-stadiet antager ansøger, at patienternes sygdomsudvikling vil være lig sygdomsudviklingen for de patienter, der behandles med BB/CCB, og som ikke har modtaget en SRT.

**Tabel 11. Patienternes ændring i NYHA-klasse ved en SRT (ansøgers analyse)**

Fra \ Til	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	90,00 %	10,00 %	0,00 %	0,00 %
NYHA II	53,38 %	44,12 %	2,50 %	0,00 %
NYHA III	39,41 %	44,24 %	14,36 %	2,00 %

### Medicinerådets vurdering af SRT

I ansøgers analyse er det en relativt lav andel af patienterne, der modtager en SRT, når de er i NYHA-stadium III, det vurderes ikke at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor Medicinerådet vurderer at størstedelen af patienterne i NYHA III vil modtage en SRT. På baggrund af dette ændrer Medicinerådet andelen af patienter, der får en SRT i NYHA III, til 95 % om året, både for patienter i mavacamten- og komparator-armen. Medicinerådet udfører dog en følsomhedsanalyse hvor andelen der modtager en SRT årligt reduceres til 75 %.

Medicinerådet vurderer også, at ansøgers transitioner til at estimere effekten af en SRT underestimerer, 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 Medicinerådets hovedanalyse. De ændrede transitioner er vist i Tabel 12. Medicinerådet udfører i tillæg en følsomhedsanalyse, hvor effekten af en SRT antages at være mindre effektiv, svarende til ansøgers antagelser.



**Table 12. Patienternes ændring i NYHA-klasse ved en SRT (Medicinrådets hovedanalyse)**

Fra \ Til	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA I	100 %	0 %	0 %	0 %
NYHA II	90 %	10 %	0 %	0 %
NYHA III	60 %	30 %	10 %	0 %

Medicinrådet vælger også at udføre en følsomhedsanalyse, hvor der antages ikke at være nogle patienter der vil få en SRT.

### **Behandlingsophør**

I modellens første 30 uger forbliver alle patienter i deres indledende behandling. Fra uge 30 kan patienterne ophøre eller øge behandlingsindsatsen i hver modelcyklus og resten af tidshorizonten. Behandlingsophør med mavacamten kan ske på grund af alvorlige bivirkninger eller manglende respons på behandlingen. I EXPLORER-HCM var der rapporteret en ophørsrate på 1,6 % på grund af alvorlige bivirkninger i løbet af de første 30 uger. Denne ophørsrate omregnes til en årlig rate for behandlingsophør på 2,77 %. Behandlingsophør på grund af manglende effekt sker, når patientens NYHA-klasse forværres på baggrund af naturlig sygdomsudvikling. Efter behandlingsophør med mavacamten vil patienterne i stedet skifte til behandling med BB/CCB alene. Hvis patienterne skifter til BB/CCB, vil de samme antagelser og sandsynligheder gøre sig gældende som for komparator-armen.

### **Medicinrådets vurdering af behandlingsophør**

Som tidligere beskrevet, så antages patienterne, der ophører med mavacamten-behandling, at bevare deres NYHA-klasse og derfra have naturlig sygdomsprogression. Denne antagelse mener Medicinrådet ikke er realistisk. Baseret på de 30-ugers data fra EXPLORER-HCM-studiet vurderer Medicinrådet, at det vil være mere realistisk, at patienterne vil revertere til den NYHA-klasse, patienten havde ved baseline, inden mavacamten behandlingen blev påbegyndt. Det er dog ikke muligt at fortage denne ændring i den indsendte model. Medicinrådet mener, at denne struktur i ansøgers model medfører, at ansøger overestimerer effekten af mavacamten, sammenlignet med omkostningerne. I Medicinrådets hovedanalyse ændres antagelsen vedr. behandlingsophør grundet alvorlige bivirkninger efter 30 uger til at være 0 %. Dette overestimerer potentielt behandlingens længde (og effekten) for mavacamten, men medfører, at omkostninger og effekt vurderes for samme periode.

For at undersøge betydningen af denne ændring, vælger Medicinrådet at lave en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelser vedr. behandlingsophøret inkluderes.

### **Mortalitet**

I den sundhedsøkonomiske model er der inkluderet mortalitetsrater for den generelle danske befolkning fra 2021. Tallene er justeret, så de stemmer overens med studiepopulationens fordeling mellem køn og deres alder.



I modellen antages der ikke at være en øget dødelighed for patienter i NYHA-klasse I, mens ansøger anvender HRs fra et studie af Wang et al. til at estimere en øget dødelighed for patienter i NYHA-klasse II, III og IV[21]. Det er et amerikansk retrospektivt kohortestudie, der inkluderer 4.631 patienter med en oHCM-diagnose. I studiet anvendes en database (Optum Market Clarity) til at lokalisere patienter med en oHCM-diagnose, hvorefter denne information kombineres med et register over dødsfald (United States Social Security Death Index). De estimerede mortalitetsrater, for *all-cause mortality*, for NYHA-klasse II, III og IV er relative til NYHA-klasse I og er vist i Tabel 13.

**Tabel 13. Anvendte relative mortalitetsrater i ansøgers model**

NYHA-klasse	HR
I	1,00
II	1,80
III	4,12
IV	10,90

Udover stadiespecifik dødelighed antager ansøger også en risiko for død ved en SRT på 1,20 %. Denne mortalitetsrate er baseret på et publiceret litteratur-review og en meta-analyse af Bytyci et al. fra 2020[22]. Heri er der rapporteret en mortalitetsrate på 1,12 % og 1,27 % for hhv. alkohol ablationer og myektomi. Ansøger vælger at lave et vægtet gennemsnit af de to tal og anvende det i modellen.

#### **Medicinerådet vurdering af mortalitet**

Medicinerådet vurderer, på baggrund af dansk kliniske erfaringer, at en mortalitetsrate på 1,12 % SRT ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Medicinerådet forventer, at mortalitetsraten vil være tæt på 0 % og sætter derfor raten til 0,5 %.

Ansøger antager, at der er en stor forskel i dødelighed, afhængigt af hvilken NYHA-klasse patienten befinder sig i, hvilket giver en overlevelsesgevinst ved mavacamten behandling. Medicinerådet har ændret i antagelsen omkring en øget dødelighed i NYHA-klasse II, III og IV. Der er ikke påvist en overlevelsesgevinst af nuværende standardbehandling (BB/cBB +/- SRT) eller af mavacamten. Behandlingerne anses derfor primært som symptomlindrende på nuværende tidspunkt. At modellere en overlevelsesgevinst ved behandling med mavacamten i forhold til den nuværende standardbehandling anses derfor ikke som meningsfuldt og vurderes heller ikke at være det mest sandsynlige udfald, baseret på en klinisk vurdering. På denne baggrund sætter Medicinerådet mortalitetsraterne i alle NYHA-stadierne til at være ens.



### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til at estimere QALY anvendes nytteværdier, som estimeres ud fra data for helbredsrelateret livskvalitet vægtet med den generelle befolknings præferencevægte. Hvert helbredsstadie i modellen er forbundet med en nytteværdi, som afspejler patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

Ansøger har estimeret nytteværdier på baggrund af EQ-5D-5L-data fra EXPLORE-HCM og danske præferencevægte[23]. I EXPLORER-HCM blev EQ-5D-5L-data indsamlet ved baseline, uge 6, 12, 18, 30 og 36. I Tabel 14 fremgår responsraterne for hver af indsamlingstidspunkterne.

**Tabel 14. Responsrater ved EQ-5D vurderingstidspunkterne for de to behandlingsarme**

Tidspunkt	Mavacamten		Placebo	
	N	Observeret (%)	N	Observeret (%)
Baseline	123	■	128	■
Uge 6	123	■	128	■
Uge 12	122	■	127	■
Uge 18	121	■	127	■
Uge 30	121	■	126	■
Uge 38	120	■	125	■

Ansøger antager, at nytteværdien ikke afhænger af, hvilken behandling patienter modtager men i stedet, hvilket NYHA-stadie de befinder sig i. 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. Ansøger argumenterer, at dette forventes at have begrænset indflydelse på analysen, og samtidig vil være en konservativ tilgang, da der er relativt få patienter i dette stadie, og størstedelen vil være patienter i behandling med BB/CCB.

Der er ikke inkluderet fald i nytteværdi i forbindelse med bivirkninger, da det antages at være en del af nytteværdierne for de enkelte NYHA-stadier, og dermed ville medføre dobbelttælling.





**Tabel 15. Nyttéværdier anvendt i de forskellige helbredsstadier i ansøgers model**

Helbredsstadie	Nyttéværdi (95 % CI)
NYHA I	■
NYHA II	■
NYHA III	■
NYHA IV	■

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet bemærker, at den estimerede livskvalitet for patienterne er høj og særligt taget i betragtning af, at ansøger har estimeret den gennemsnitlige alder i modellen til at være 59 år. 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 %.

### **3.4 Omkostninger**

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet omkostninger til lægemidler, monitorering, behandling af bivirkninger samt patient- og transportomkostninger. Ansøger inkluderer ikke omkostninger til administration af lægemidler i deres analyse, da de argumenterer, at alle lægemidler er oral formulering, og derved kan administreres af patienten selv.

Det er hovedsagligt lægemiddelomkostningerne til mavacamten, som har betydning for analysens resultat.

#### **3.4.1 Lægemiddelomkostninger**

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

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

I deres analyse har ansøger inkluderet forventet patentudløb for mavacamten, da de argumenterer, at 33 % af patienterne forventes at være i behandling efter det tidspunkt. De estimerer prisen efter patentudløb på baggrund af et estimeret gennemsnitsfald i lægemiddelpris efter et patentudløb og introduktion af generika. Derved reducerer ansøger prisen for mavacamten med ■ % efter ■-års behandling.



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.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger med undtagelse af deres antagelse om patentudløb. Antagelsen om patentudløb ekskluderes fra Medicinerådets hovedanalyse, da antagelser om fremtidige ændringer i lægemiddelomkostninger, som følge af patentudløb eller andre forventede konkurrenceparametre, jf. Medicinerådets metodevejledning, ikke må indgå i analysen.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel

**Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (januar, 2024)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Mavacamten	2,5 mg	28 stk.	■	Amgros
Mavacamten	5 mg	28 stk.	■	Amgros
Mavacamten	10 mg	28 stk.	■	Amgros
Mavacamten	15 mg	28 stk.	■	Amgros
Metoprolol	50 mg	100 stk.	■	Amgros
Verapamil	120 mg	250 stk.	■	Amgros

### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

#### 3.4.2.1 Omkostninger til septal reduktionsbehandling

Ansøger antager, at ca. 49 % af de SRT'er, der udføres, er alkohol septal ablationer, mens de resterende 51 % er myektomier. Fordelingen mellem de to kirurgiske indgreb er baseret på ansøgers *expert elicitation study*. I modellen er der ikke mulighed for, at patienterne kan få mere end én SRT, og der er ikke inkluderet nogen risiko for komplikationer ved procedureerne, udover en let øget risiko for død.

**Tabel 17. Ansøgers antagelser vedr. SRT**

Behandling	Frekvens	Mortalitetsrate	Pris	Kilde
Alkohol septal ablation	49 %	1,12 %	84.140 DKK	DRG 2023: 05MP52
Myektomi	51 %	1,27 %	79.636 DKK	DRG 2023: 05MP13



### Medicinrådets vurdering af omkostninger til septal reduktionsbehandling

Medicinrådet vurderer, at fordelingen mellem de to kirurgiske indgreb ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvor alkohol septal ablation anvendes hos langt størstedelen af patienterne. Derfor ændres fordelingen mellem alkohol septal ablation og myektomi til at være hhv. 95 % og 5 %. Derudover vurderer Medicinrådet også, at den valgte enhedsomkostning for myektomi er underestimeret, men da en ændring af denne har meget begrænset indflydelse på analysens resultat, anvendes ansøgers antagelse.

Ansøger har ikke medtaget omkostninger til komplikationer ved de kirurgiske indgreb. Medicinrådet vurderer, at ca. 10 % vil få indopereret en pacemaker efter SRT og vælger at inkludere omkostninger til dette i form af DRG-takst 05MP15; Implantation af ICD, på 64.637 DKK. Derudover inkluderes også omkostninger til genbehandling, som, Medicinrådet vurderer, vil ske for ca. 10 % af patienterne, som inkluderes i analysen i form af en omkostningsforøgelse for SRT på 10 %.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser for omkostninger til SRT.

#### 3.4.2.2 Monitoreringsomkostninger

I forbindelse med påbegyndelse af behandling med mavacamten antager ansøger, at alle patienter vil få en genotype test. Denne test er inkluderet i modellen som en engangsomkostning og takseres som 985 DKK[24].

#### Sygdomsmonitorering

Sygdomsmonitorering inddeler ansøger efter NYHA-klasse. Antal patientkontakter til sundhedsvæsnen ved de forskellige NYHA-klasser baserer ansøger på deres "expert elicitation study". Antagelserne vedr. hospitalskontakter er vist i Tabel 18.

**Tabel 18. Årlige frekvenser for monitorering samt enhedsomkostninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	NYHA-I	NYHA-II	NYHA-III	NYHA-IV	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Dags-indlæggelser	0,39	0,59	2,06	3,50	1.141	DRG 2023: 05MA98 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Ambulant kardiologisk besøg	0,69	0,88	2,13	3,25	1.975	DRG 2023: 05PR04 Kardiologisk undersøgelse, udvidet
Ambulant ikke-kardiologisk besøg	0,31	0,63	0,00	0,00	1.141	DRG 2023: 05MA98 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	NYHA-I	NYHA-II	NYHA-III	NYHA-IV	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Indlæggelse ≤ 1 dag	0,00	0,04	0,60	1,01	2.089	DRG 2023: 05MA08 Andre hjertesygdomme
Indlæggelse > 1 dag	0,00	0,00	0,60	4,04	2.240	DRG 2023: lang-ligger-takst 2.240 DKK per dag efter dag 1
Indlæggelse (akut) ≤ 1 dag	0,00	0,14	1,73	2,24	2.089	DRG 2023: 05MA08 Andre hjertesygdomme
Indlæggelse (akut) > 1 dag	0,00	0,00	6,92	15,68	2.240	DRG 2023: lang-ligger-takst 2.240 DKK per dag efter dag 1
MR-scanning af hjertet	0,10	0,13	0,34	0,29	2.103	DRG 2023: 30PRO3 MR-scanning, ukompliceret

### Behandlingsmonitorering

Ansøger antager seks ambulante monitoreringsbesøg for patienter i behandling med mavacamten i hele behandlingsforløbet. Under samtlige af monitoreringsbesøgene det første år antages der at blive udført ekkokardiografi. Ansøger antager yderligere, at det ikke vil være nødvendigt med yderligere monitorering udover det, der forekommer ved BB/CCB-behandlingen efter andet behandlingsår.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til ekkokardiografi i den sundhedsøkonomiske model, da de takserer de ambulante besøg med DRG-taksten 05PRO5 (Kardiologisk undersøgelse, udvidet) som indeholder ekkokardiografi.

Ansøger argumenterer, at der vil være et stort overlap i hospitalsbesøg i forbindelse med generel sygdomsmonitorering og monitorering af mavacamten-behandling. Derfor antager ansøger, at mens mavacamten-behandling pågår, vil der samlet være seks ambulante kardiolog-besøg, hvor både sygdoms- og behandlingsmonitorering foretages.

### Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Ansøger har antaget, at det ikke vil være nødvendigt med yderligere monitorering, end hvad der er i forbindelse med BB/CCB-behandling, efter to års behandling med mavacamten. Denne antagelse er ikke i overensstemmelse med produktresuméet, og Medicinrådet vælger derfor i egen hovedanalyse at ændre dette til to yderligere



monitoreringsbesøg årligt, efter de første to års behandling med mavacamten. Medicinrådet anvender ansøgers andre antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

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

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. De anvendte DRG-takster samt bivirkningsfrekvenser er vist i Tabel 19.

**Tabel 19. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Mavacamten + BB/CCB [%]	BB/CCB monoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Synkope	1,6	0,8	17.735	DRG 2023: Hjerterytmie og synkope
Transitorisk iskæmisk anfald	0	0,8	21.810	DRG 2023: Forbigående utilstrækkelig blodforsyning til hjerne og okklusion af præcerebrale arterier
Hjertesvigt	0	0,8	35.525	DRG 2023: Hjertesvigt og shock
Viral gastroenteritis	0	0,8	7.530	DRG 2023: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.
Urinvejsinfektion	0	1,6	28.523	DRG 2023: Operationer på nyre, nyrebækken og urinleder, ondartet sygdom, pat. mindst 18 år, m. robot



#### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at bivirkningsfrekvenserne 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.

#### 3.4.4 Patientomkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet patient- og transportomkostninger, der skal dække over tidsforbrug i forbindelse med behandling og transporten til og fra hospitalet. Ansøger inkluderer patientomkostninger i forbindelse med kardiologiske undersøgelser og transport til og fra disse.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 20.

**Tabel 20. Patienters tidsforbrug i forbindelse med kardiologiske undersøgelser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse**

	Tidsforbrug [timer]
Indlæggelse	24
Dagsindlæggelse	2
Andre kontakter	1

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Jf. Medicinrådets seneste version af katalog for enhedsomkostninger bør en takst på 203 DKK anvendes for patienttid. I Medicinrådets hovedanalyse ændres dette.

### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 21.

**Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate	3,5 % pr. år i år 1-35	3,5 % pr. år	Afsnit 3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
	2,5 % pr. år i år 36 og fremefter		
Tidsperiode for kortsigtede transitionssandsynligheder for komparator	Uge 46	Uge 30	Afsnit 3.2
Naturlig sygdomsprogression efter en SRT	Lig patienter i behandling med BB/CCB før en SRT	Lig patienterne i behandling med mavacamten	Afsnit 3.2
Mortalitet ved en SRT	1,13 %	0,5 %	Afsnit 3.2
Relative mortalitetsrater i NYHA-stadierne	NYHA I: 1 NYHA II: 1,8 NYHA III: 4,12 NYHA IV: 10,90	NYHA I: 1 NYHA II: 1 NYHA III: 1 NYHA IV: 1	Afsnit 3.2
Respons på SRT	Se Tabel 11	Se Tabel 12	Afsnit 3.2
Enhedsomkostning for patienttid	181 DKK	203 DKK	Afsnit 3.4.4
Patentudløb	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.1
Monitorering for mavacamten efter år 2	Ingen yderligere monitorering	+2 monitoreringsbesøg om året	Afsnit 3.4.2.2
Andel af patienter i NYHA-III, der får en SRT årligt	0,1 %	95 %	Afsnit 3.2
Fordelingen mellem alkohol septal ablation og myektomi	Alkohol septal ablation: 49 % Myektomi: 51 %	Alkohol septal ablation: 95 % Myektomi: 5 %	Afsnit 3.4.2.1
Andel, der får pacemaker efter SRT	0 %	10 %	Afsnit 3.4.2.1
Andel, der skal genopereres efter en SRT	0 %	10 %	Afsnit 3.4.2.1
Behandlingsophør pga. bivirkninger efter 30 uger	2,77 % pr. år	0 %	Afsnit 3.2



## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af mavacamten + BB/CCB sammenlignet med BB/CCB alene til [REDACTED] QALY (0 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,2 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 5,0 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 22.

**Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Mavacamten + BB/CCB [DKK]	BB/CCB [DKK]	Forskel [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omkostninger til SRT	22.816	42.978	-20.162
Behandlingsmonitorering	58.621	0	58.621
Sygdomsmonitorering	78.767	121.235	-42.467
Bivirkningsomkostninger	18.436	30.213	-11.778
Patientomkostninger	67.610	125.805	-58.195
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale QALY</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

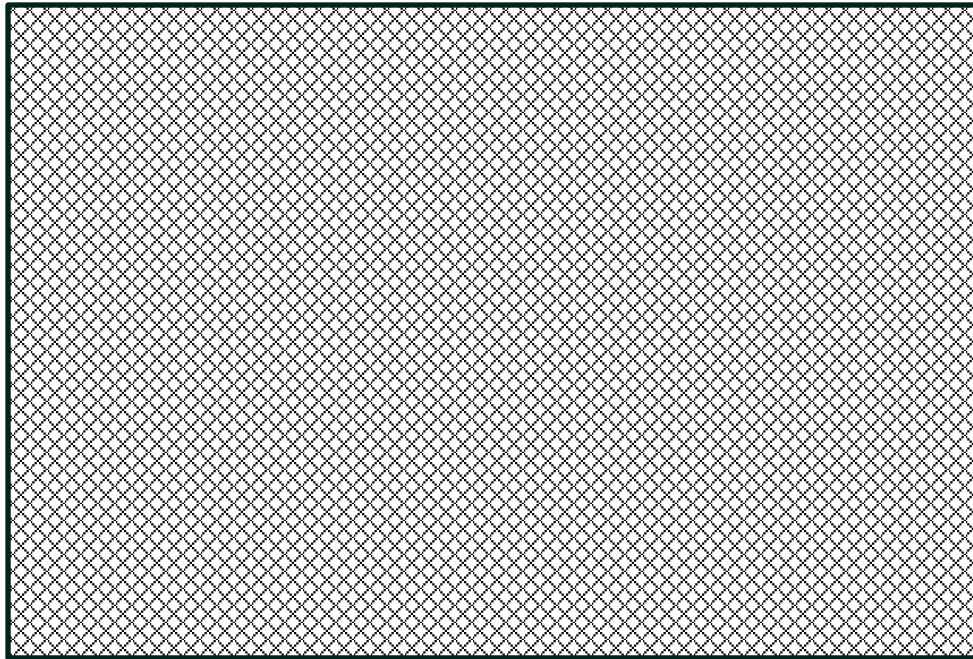
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	Beregnet med AIP: N/A
	Beregnet med SAIP: N/A
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	Beregnet med AIP: 5,0 mio.
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

QALY-gevinsten ved anvendelse af mavacamten sammenlignet med BB/CCB skyldes, at en større andel af patienterne i BB/CCB estimeres at ende i NYHA IV-stadiet, hvor livskvaliteten er dårligere. Der er ligeledes også flere omkostninger forbundet med NYHA IV-stadiet sammenlignet med de andre stadier, hvilket også gør, at sygdomsmonitorering samt patientomkostninger er højere for BB/CCB sammenlignet med mavacamten. De inkrementelle omkostninger er dog altovervejende drevet af lægemiddelomkostningen for mavacamten.





Da der er en del usikkerheder forbundet med hovedanalysen, er der også udført en simpel prissammenligning af mavacamten med SRT (95 % ASA). Denne analyse indeholder kun lægemiddelomkostninger til mavacamten og omkostninger til SRT (inkluderende antagelse om, at 10 % vil få en genoperation, og 10 % vil få en pacemaker). I Figur 7 er prissammenligningen vist. Her kan man se, at mavacamten vil medføre højere omkostninger end SRT allerede efter ca. [redacted] behandling.



### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder. I Tabel 23 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser.

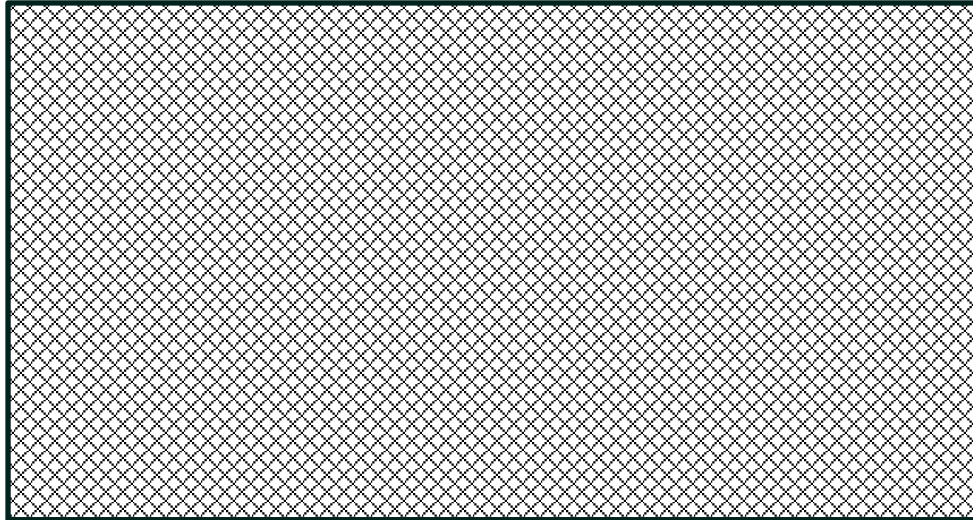


Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		■	■	■
Reduktion i livskvalitet	Helbredsrelateret livskvalitet reduceres med 5 % i alle NYHA-stadier	■	■	■
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Der estimeres et behandlingsophør med mavacamten for hver cyklus grundet bivirkninger	■	■	■
Stadiespecifikke mortalitetsrater	Der antages at være forskellige mortalitetsrater for NYHA-klasserne (ansøgers forslag)	■	■	■
NYHA-klasse ved behandlingsstart	Alle patienter antages at være NYHA-klasse III ved behandlingsstart	■	■	■
Andel NYHA-klasse III-patienter der årligt modtager en SRT	75 % af NYHA-klasse III-patienter modtager årligt en SRT	■	■	■
Andel af patienter der får en SRT	Der antages ikke at være nogen patienter der vil få en SRT	■	■	■
Effekt-data for mavacamten	106 ugers data for mavacamten anvendes i mavacamten-armen	■	■	■
Effekt af SRT	Effekten af SRT antages at være lavere end antaget i Medicinrådets hovedanalyse (ansøgers forslag)	■	■	■



Da lægemiddelprisen på mavacamten er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for mavacamten, se Figur 8.



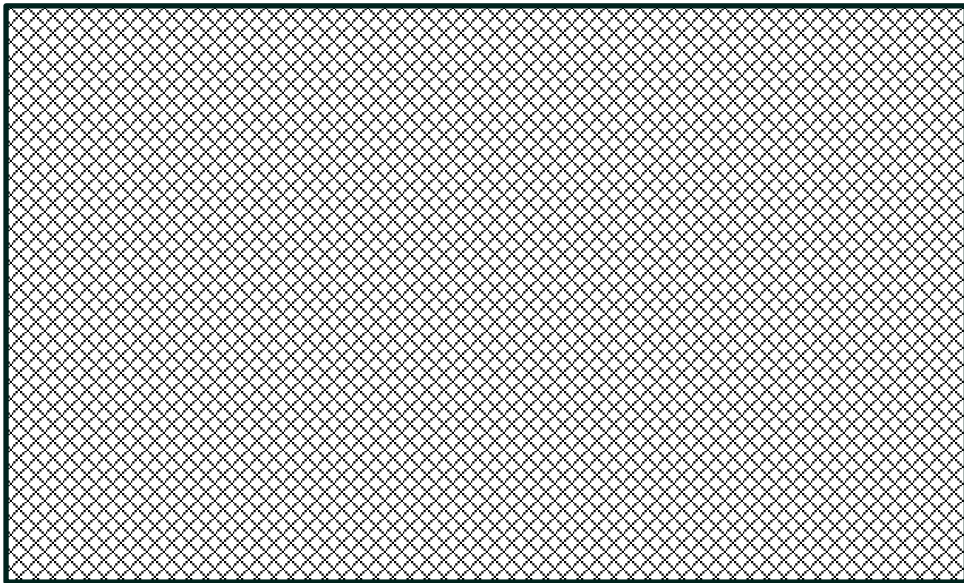
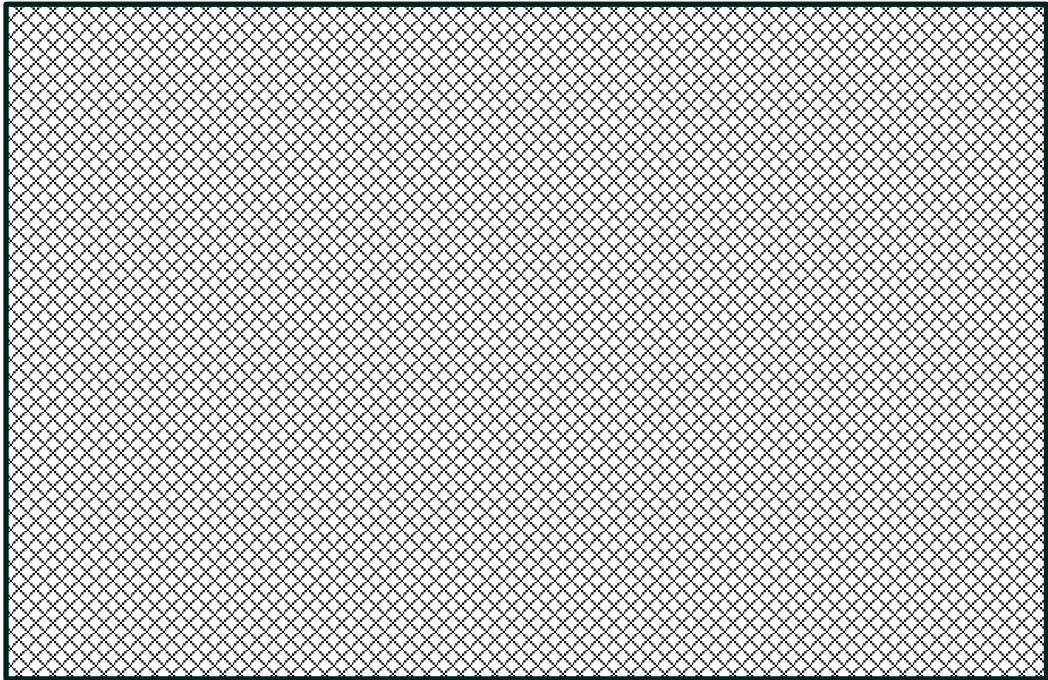
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre-rater for behandlingsophør, andel der får en SRT og helbredsrelateret livskvalitet. Ansøger har ikke inkluderet naturlig sygdomsudvikling, som vurderes at være et centralt parameter, i PSA'en.

Ansøger har også udført en analyse, der undersøger sandsynligheden for, at mavacamten vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY, baseret på resultaterne præsenteret i Figur 9. Analysen viser, at selv med en betalingsvillighed på [redacted] pr. QALY, så er den estimerede sandsynlighed for, at mavacamten er omkostningseffektiv [redacted] %, se Figur 10.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke strukturelle usikkerheder i modellen. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og diskussion af parametre, som ikke kunne undersøges.





## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Til at estimere antal kandidater til behandling med mavacamten i Danmark anvender ansøger et register-baseret studie, de selv har udarbejdet. I studiet blev landspatientregisteret brugt til at identificere alle dansk bosiddende personer, der havde en indlæggelse eller et ambulant besøg, med en førstegangsdignose med HCM eller oHCM, i årene 2005-2018. Data fra landspatientregisteret blev sammenholdt med lægemiddelstatistikregisteret.

I den udvalgte periode blev der identificeret 2.856 patienter, der levede op til kriterierne. Ud af dem havde 55,5 % ikke-obstruktiv HCM, mens de resterende havde obstruktiv HCM. Dødeligheden i studiet var høj, og ved studiets slutning var 32,8 % af patienterne døde.

For at estimere kandidaterne til mavacamten anvender ansøger en række antagelser.

I perioden 2005-2018 blev der diagnosticeret 1.154 patienter med oHCM, som stadig var i live i 2018. For at inkludere patienter diagnosticeret før 2005, som fortsat var i live i 2018, har ansøger valgt at lægge 25 % til patientantallet.

Da NYHA-klasse ikke er opgjort i registeret, har ansøger antaget, at NYHA-klasse II-III behandles med BB og/eller CCB. Ud af de 1.717 patienter blev 675 af patienterne behandlet med BB, og 500 blev behandlet med CCB. Baseret på ansøgers expert elicitation studie bliver 10 % behandlet med CCB alene, mens de resterende bliver det i kombination med BB. På baggrund af dette antager ansøger, at 42,2 % af patienterne er i NYHA-klasse II-III. I mangel på et estimat for, hvor mange patienter i behandling med BB/CCB, der ikke opnår tilstrækkeligt respons, antager ansøger, at dette er 40 %. På baggrund af disse antagelser antager ansøger, at der vil være 244 patienter, der er kandidater til behandling med mavacamten i det første år. Ansøger antager, at der vil være 26 nye patienter hvert år efterfølgende.

Ansøger antager, at der vil være et markedsoptag på 38 % i det første år efter en anbefaling, et markedsoptag på 72 % i år 2 og derefter vil 100 % af patienterne, der er kandidat til mavacamten, modtage behandlingen.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. estimerede patientantal til den ansøgte indikation.



**Tabel 24. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Mavacamten + BB/CCB	92	220	296	322	348
BB/CCB	152	50	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Mavacamten + BB/CCB	0	0	0	0	0
BB/CCB	244	270	296	322	348

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mavacamten vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 31 mio. DKK i år 5.

**Tabel 25. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ved et patientantal, som foreslået af ansøger (n=244 i første år, stigende til 348 i år 5), vil der opstå et betydeligt pres på afdelingerne, som laver ultralydsscanninger af hjertet. Hvis det skal være muligt at gennemføre de mange ultralydsscanninger i forbindelse med mavacamtenbehandling til en større patientgruppe, skal der omorganiseres og tilføres ressourcer til disse afdelinger i alle regioner. Ressourcerne gælder både lokaler og personale (fx flere specialiserede sygeplejersker til udførelsen af scanningen og flere læger til at aflæse og formidle resultatet til patienten).

Patientantallet er usikkert og kan være markant anderledes ved en anden anvendelse af mavacamten.



## 5. Diskussion

Sammenlignet med placebo har mavacamten vist en effekt på forbedring af patienternes funktionsniveau ved NYHA-klasse og forbedring af fysisk performance ved pVO<sub>2</sub>. Ligeledes har mavacamten vist en reduktion i LVOT-obstruktion post-exercise, ved Valsalva-manøvre og i hvile sammenlignet med placebo. Mavacamten forbedrede ligeledes livskvalitet målt ved KCCQ-CCS sammenlignet med placebo. Samtidig var der i VALOR-HCM færre patienter, som opfyldte kriterier for SRT efter 16-ugers behandling, hvilket tyder på, at mavacamten kan erstatte/udskyde SRT for størstedelen af patienterne.

Det vigtigste sikkerhedssignal ved mavacamten er risiko for systolisk dysfunktion (defineret som reduceret LVEF < 50 %), som kan være en alvorligt og føre til hjerteinsufficiens. Selv med omfattende monitorering i kliniske studier blev systolisk dysfunktion oplevet hos 5% af patienterne og op til 11 % i VALOR-HCM, heraf 2/108 patienterne med LVEF < 30 %. Det er væsentlig at monitorere behandlingen tilsvarende tæt i klinisk praksis.

Medicinerådet mener, det ville være relevant med en sammenligning med ASA, fordi det er en væsentlig del af nuværende standardbehandling for patienter med fortsatte symptomer trods nuværende medicinske behandling. Der er betydelige forbehold ved at sammenligne effekt af ASA fra registerstudier med effekt af mavacamten fra kliniske studier. Medicinerådet vurderer, at det ikke er sandsynligt, at effekten af mavacamten er bedre end effekten af ASA, som har en behandlingssucces på 80-90 %. Det er dog ikke muligt at drage endelig konklusioner vedr. denne sammenligning.

Behandlingsformerne har fordele og ulemper.

Fordele ved ASA er, at det for de fleste patienters vedkommende er en éngangsbehandling (10 % kræver to behandlinger). Der er lang og god erfaring med proceduren i Danmark. Der er desuden langtidsdata for effekten, som indikerer, at patienterne er uden betydelige symptomer mange år frem. Ulempen er, at det kræver indlæggelse på hospital i 5-8 dage under proceduren, samt at 10 % får brug for en pacemaker pga. AV-blok under selve proceduren. Risikoen for død i forbindelse med indgrebet er minimal. Der er risiko for infektion, når pacemakere skal skiftes ca. hver 7-8. år.

Fordele ved mavacamten er, at det er en medicinsk behandling (peroral), og ikke en invasiv procedure. Ulempene er, at der kan være tale om livslang behandling. En afledt effekt/bivirkning af mavacamten er reduceret LVEF, som skal måles ved ekkokardiogram. En ulempe for patienten og sundhedssystemet er derfor den omfattende monitorering af lægemidlets sikkerhed. Der mangler fortsat langtidsdata for effekt og sikkerhed af mavacamten.



### **Omkostningseffektivitet**

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mavacamten + BB/CCB og BB/CCB alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Modellen afspejler den ansøgte indikation og ikke den foreslåede anvendelse af mavacamten til patienter t, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af ASA og/eller ikke er egnede til at gennemgå de invasive behandlinger (ASA og myektomi).

Der er væsentlig usikkerhed omkring langtidseffekten og sikkerheden af mavacamten. Dette kan have betydning for hvor stor en andel, som vil have brug for SRT efterfølgende. Disse usikkerheder kan ikke adresseres i den nuværende sundhedsøkonomiske model. Ligeledes er der usikkerhed omkring effekten af mavacamten efter behandlingsophør.

Effekten af mavacamten overfor SRT er ikke undersøgt i kliniske studier, og det er en mangel i forhold til dansk klinisk praksis, som ligeledes gør modelleringen usikker.

Der er også usikkerhed omkring dødeligheden ved sygdommen ift. til NYHA-klasser både med og uden mavacamten-behandling. Medicinrådet antager ikke en effekt af mavacamten på dødelighed, da dette ikke er tilstrækkelig dokumenteret. Følsomhedsanalyser med ansøgers antagne dødelighed i NYHA-klasser viser, at det har stor betydning for analysens resultat. Ved anvendelse af ansøgers estimater stiger QALY-gevinsten fra [REDACTED] til [REDACTED], mens ICER falder fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Omkostninger til hyppig monitorering ved ekkokardiografi har ikke stor betydning i modellen, men er af stor praktisk betydning. Ressourcetrækket til monitorering af en større patientgruppe ved hyppige ekkokardiografier kan ikke modelleres tilstrækkeligt, idet mangel på ressourcer ikke kan prissættes retvisende.





## 6. Referencer

1. Jacobsen MHB, Petersen JK, Modin D, Butt JH, Thune JJ, Bundgaard H, et al. Long term mortality in patients with hypertrophic cardiomyopathy – A Danish nationwide study. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2023;25.
2. 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. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):256–65.
3. European Medicines Agency (EMA). Camzyos - EPAR product information\_da. 2023.
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. Outcome of Alcohol Septal Ablation in Mildly Symptomatic Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study Based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
6. 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. Bd. 16, *Archives of Medical Science*. Termedia Publishing House Ltd.; 2020. s. 1239–42.
7. 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. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(1):16–22.
8. 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.
9. 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. *The Lancet*. 2020;396(10253):759–69.
10. 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.



11. Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):968.
12. 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.
13. 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.
14. 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. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(4):295–303.
15. European Medicines Agency (EMA). CAMZYOS - EPAR public assessment report. 2023.
16. 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.
17. 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.
18. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2518–32.
19. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(6):606–8.
20. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. 2016.
21. 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.
22. Bytyçi I, Nistri S, Mörner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic



review and meta-analysis. Bd. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020. s. 1–12.

23. 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. 2021;
24. Filadelfia. Gentest. <https://www.filadelfia.dk/fagpersoner/laboratoriet/gentest>. 2023.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypertrofisk kardiomyopati	
Formand	Indstillet af
Henning Bundgaard <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Cardiologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i bero</i>	Region Nordjylland
Henning Mølgaard <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Midtjylland
Christina Oxlund <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Nick Mattsson (næstformand) <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Jens Jakob Thune* <i>Overlæge, klinisk forskningslektor</i>	Region Hovedstaden
Lars Riber <i>Ledende overlæge, lektor, dr.med.</i>	Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Jakobsen <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Rikke Sørensen <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Malene Kjærsgaard Mortensen <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Emil Bartels <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. marts 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---



## 9. Bilag

### 9.1 Patientkarakteristika

Tabel 26. 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 <sub>2</sub> , mL/kg/min, mean (SD)	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)
NT-proBNP, ng/L, geometric mean (coefficient of variation %) <sup>a</sup>	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 <sup>2</sup>	40 (12)	41 (14)
Left atrial diameter, mm	42 (5)	42 (6)

**Tabel 27: Karakteristika for patienter i VALOR-HCM**

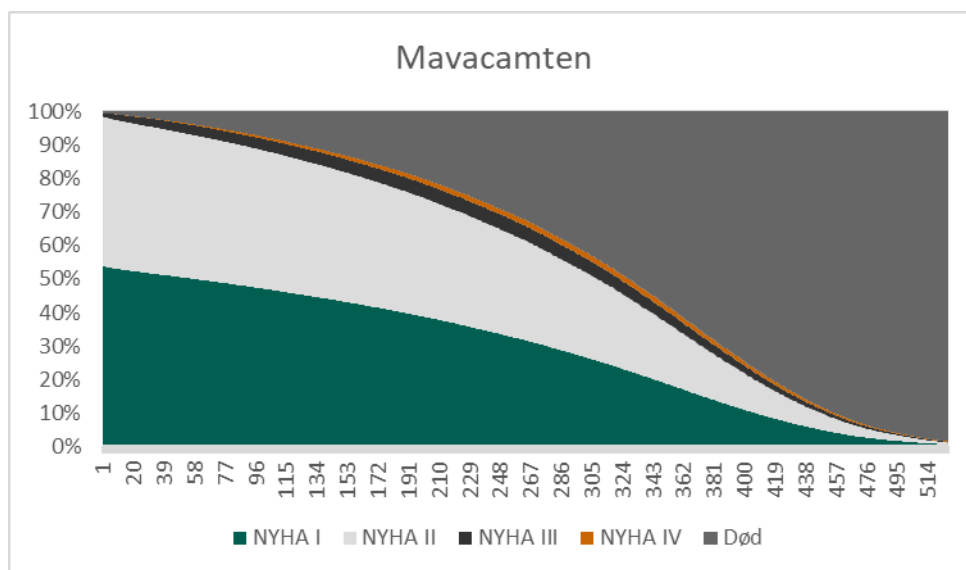
Characteristic	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
Age (years), mean (SD)	59.8 (14.2)	60.9 (10.5)
Male sex, n (%)	29 (51.8)	28 (50)
Female sex, n (%)	27 (48.2)	28 (50)
NYHA class, n (%)		
II with exertional syncope	4 (7.1)	4 (7.1)
III or higher	52 (92.9)	52 (92.9)
Medical history, n (%)		
Family history 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)
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)



Characteristic	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
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 <sup>2</sup>	41.3 (16.5)	40.9 (15.2)

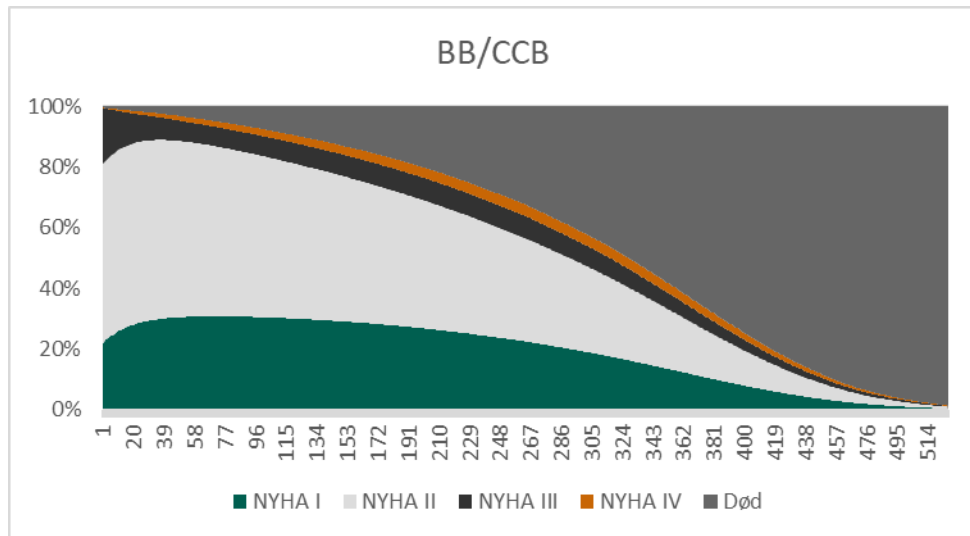
BB = beta-blocker; CCB = calcium channel blocker; CV = coefficient of variation; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LAVI = left atrial volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York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

## 9.2 Patientflow i den sundhedsøkonomiske model

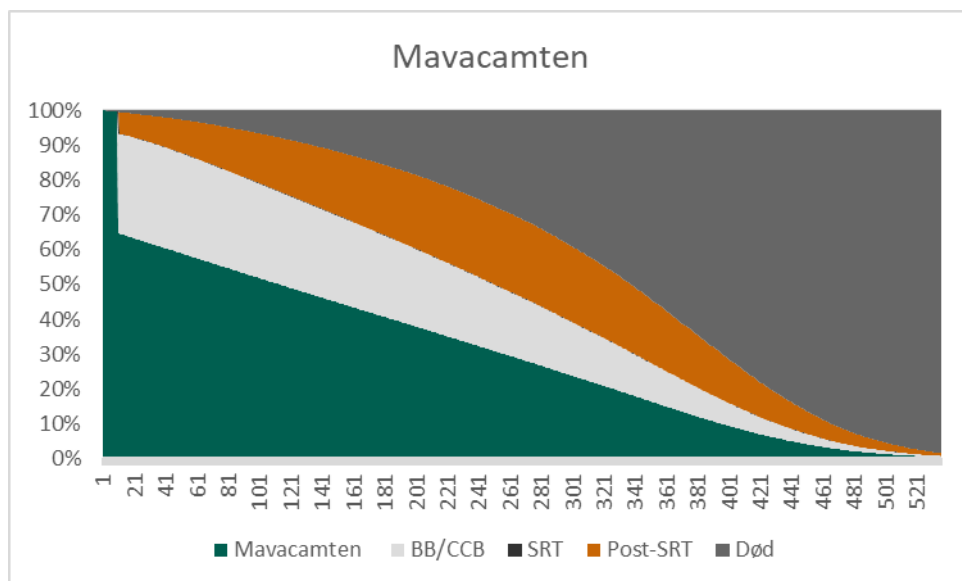


Figur 9-1. Patienterne i mavacamten-armens placering i de forskellige NYHA-stadier gennem modellens cyklusser (én cyklus = 28 dage)

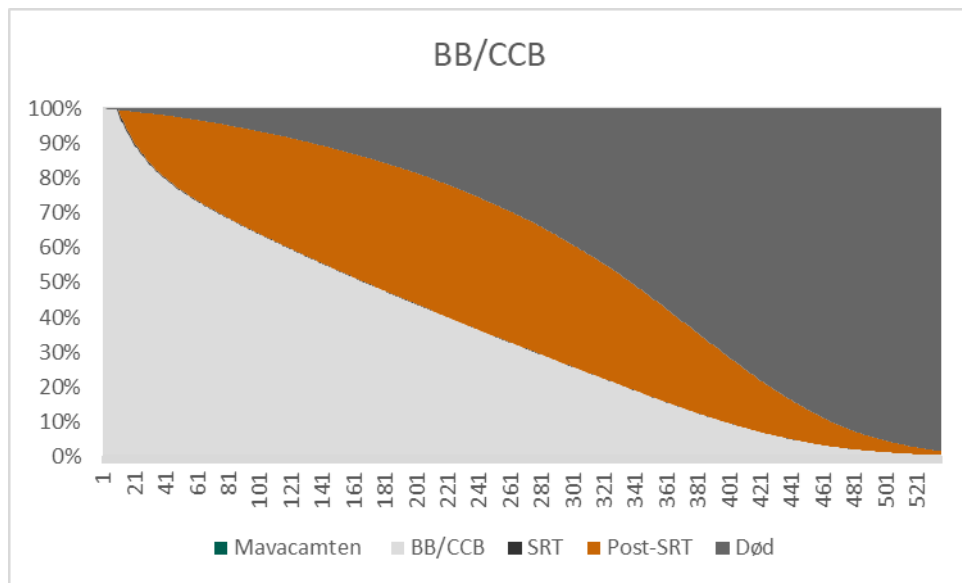




Figur 9-2. Patienterne i BB/CCB-armens placering i de forskellige NYHA-stadier gennem modellens cyklusser (én cyklus = 28 dage)



Figur 9-3. Patienterne i mavacamten-armens fordeling mellem behandlingsalternativerne gennem modellens cyklusser (én cyklus = 28 dage)



**Figur 9-4. Patienterne i BB/CCB-armens fordeling mellem behandlingsalternativerne gennem modellens cyklusser (én cyklus = 28 dage)**

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)