

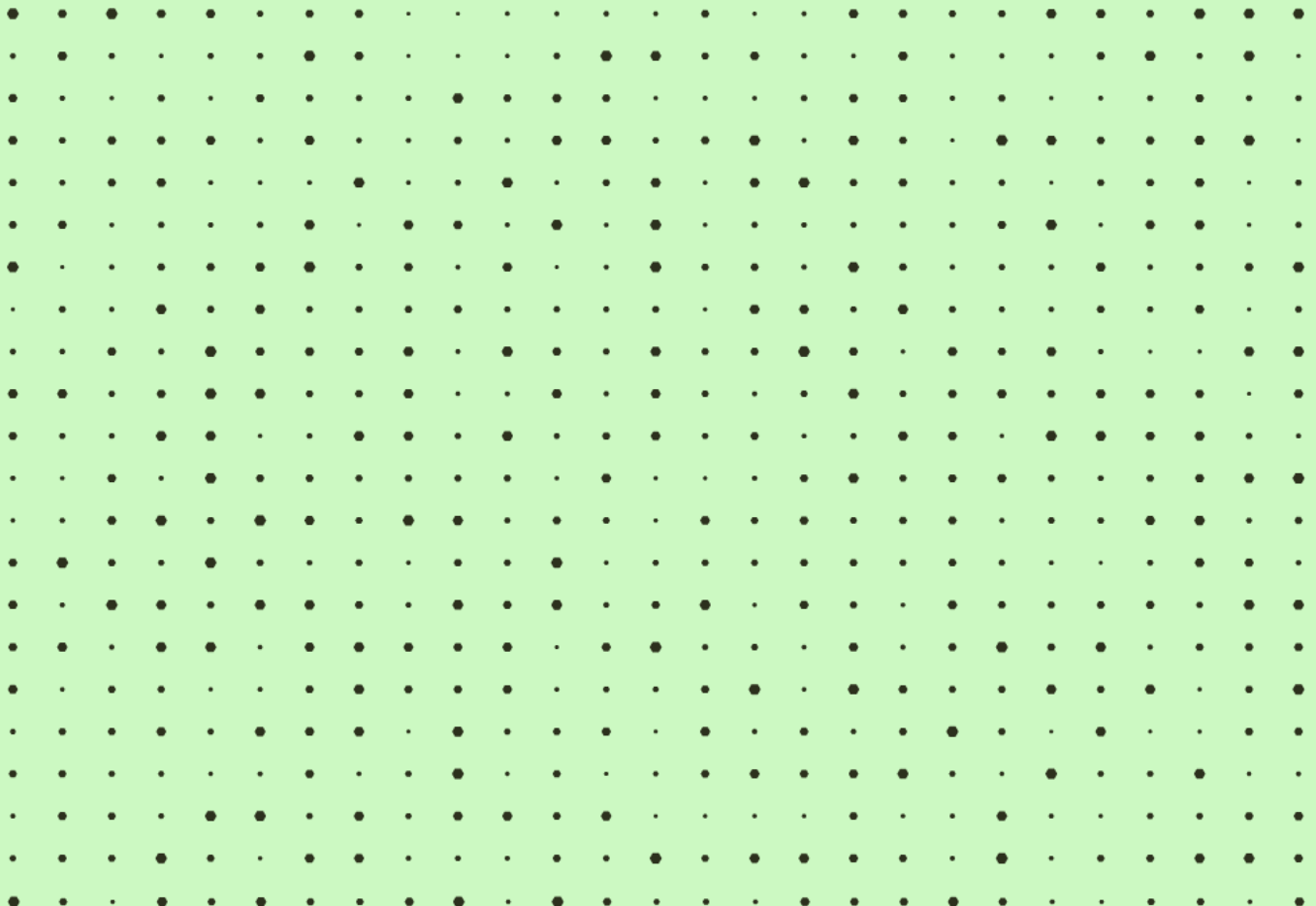
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Mavakamten (Camzyos)

Behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter

ID2023_104

13.09.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), “Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering”, vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med “perfekt” helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av enkeltlegemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Camzyos har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det derimot relativ nytte og merkostnad av Camzyos, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenliknet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Bristol-Myers Squibb (BMS).

Hva er Camzyos?

Camzyos er et legemiddel til behandling av voksne pasienter med hjertesykdommen obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og som har symptomer på sykdommen. Ved denne sykdommen blir hjertemuskelen tykkere enn normalt, og denne fortykkelsen ligger i veien for blodstrømmen som skal fra hjertet og ut til resten av kroppen. Camzyos gjør at hjertemuskelen slapper mer av og at blodet enklere kan pumpes ut i kroppen. Som et resultat av det kan symptomene og evnen til å være i fysisk aktivitet bli bedre. Camzyos tas som en kapsel hver dag, sammen med enten betablokker eller kalsiumantagonist (tabletter). Behandlingen er livslang.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Personer med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati kan oppleve blant annet brystmerter og kortpustethet (spesielt ved fysisk aktivitet), tretthet og besvimelse. Som følge av symptomene har pasientene dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Pasientene har også økt risiko for hjertesvikt, som igjen gir økt risiko for død.

Hvem kan få behandling med Camzyos hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne pasienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og som har lett til uttalt begrensing i fysisk aktivitet på grunn av symptomene, samt ikke oppnår

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati? Du kan lese om hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati [her](#).

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

tilstrekkelig bedring med betablokkere eller kalsiumantagonister alene. Dette utgjør omtrent 690 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Camzyos undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Camzyos ved symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble 251 pasienter tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Camzyos eller med placebo («narremedisin»), begge i kombinasjon med enten betablokker eller kalsiumantagonist. Etter 30 uker så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde bedring. Det var 37 % av pasientene som fikk behandling med Camzyos som fikk en betydelig bedring i treningskapasitet og symptomer, sammenlignet med 17 % av pasientene som fikk placebo.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Camzyos påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasienter lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med legemidler som kategoriseres som betablokkere eller kalsiumantagonister. Betablokkere eller kalsiumantagonister alene er derfor sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Camzyos for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien for Camzyos også var betablokkere eller kalsiumantagonister.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. Dokumentasjonen er hovedsakelig av god kvalitet, og er egnet for metodevurderingen. DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Camzyos vil ha for norske pasienter over tid. Dette er fordi beregningsmodellen bruker effekten på symptombedring vist i hovedstudien til å tallfeste en effekt på levetid. Det er kjent at levetid henger sammen med symptomer som er vurdert i hovedstudien, men forholdet mellom symptombedring og lengre levetid er ikke undersøkt hos pasienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Det er heller ikke bekreftet at Camzyos påvirker levetid. I tillegg er oppfølgingstiden i studien kort, og det er vanskelig å forutsi hvilken effekt Camzyos kan ha over tid. Det er vist at effekten på symptombedring forsvinner når behandlingen avsluttes. DMP har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster behandling med mavakamten

Det koster om lag 17 000 kroner, eksklusive merverdiavgift, for en måned behandling med Camzyos. Behandlingen er livslang. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging av behandlingen, forbruk av helsetjenester, transport, samt tidsbruk for pasienten.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Camzyos og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Camzyos sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Camzyos opplever symptombedring og bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men vi vet lite om langtidseffekten på symptombedring, og effekten på levetid. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

En pasient som får behandling med Camzyos kan regne med å få i underkant av ett ekstra «godt leveår». DMP har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Camzyos vil være rundt 1,6 millioner kroner.

Hvem avgjør om Camzyos skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Camzyos (mavakamten). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at mavakamten har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS).

Formalia	
Bestilling	ID2023_104: Mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
Legemiddelfirma	Bristol Myers Squibb LTD
Preparat	Camzyos
Virkestoff	mavakamten
ATC-kode	C01EB24
Aktuell indikasjon	Mavakamten til behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter
Virkningsmekanisme	Myosin-hemmer
Dosering	Kapsler som tas en gang per dag. Doseområde 2,5-15 mg (enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg). CYP2C19-genotype skal bestemmes for å fastslå riktig dose. Behandlingen er livslang.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	N/A
Kommentar	Finansieringsansvaret for mavakamten var opprinnelig plassert hos Folketrygden, og bestillingen fra Direktoratet for medisinske produkter (da Statens legemiddelverk) til BMS var derfor en metodevurdering av enkeltlegemiddel ved forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften

	<p>§2. Etter at Legemiddelverket mottok dokumentasjonspakken fra BMS i juni 2023 ble det bestemt at finansieringsansvaret skulle overføres til spesialisthelsetjenesten fra 01.01.2024. Bestillerforum besluttet 20.11.2023 at det påbegynte arbeidet med en metodevurdering i blåreseptordningen kunne ferdigstilles på oppdrag fra Bestillerforum.</p>
--	--

Sykdom

Symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati	
Om sykdommen	<p>Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en hjertemuskelsykdom hvor deler av eller hele hjertemuskelen fortykkes, og hvor annen sykdom ikke kan forklare hvorfor fortykkelsen har oppstått. Den obstruktive varianten (oHCM) er definert som en venstre ventrikkel hypertrofi (definert som veggtykkelse ≥ 15 mm eller ≥ 13 mm ved familiær HCM) og en venstre ventrikkel utstrømning obstruksjon (utløpshinder) på minst 30 mmHg ved hvile eller provokasjon. oHCM er en kronisk progressiv sykdom med mangfoldig klinisk presentasjon og forløp. Pasienter med oHCM kan oppleve blant annet dyspne, tretthet, hjertebank, brystmerter og synkope. De fleste pasientene har en progressiv omstrukturering av hjertets muskel, noe som fører til kardiologisk dysfunksjon og potensiell utvikling av hjertesvikt.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>I følge Hjerteregisteret var det 2 102 pasienter med oHCM i Norge i 2020. DMP har sammen med medisinske fagekspertene vurdert at BMS sin antagelse om at 690 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med mavakamten som rimelig.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for oHCM og de europeiske retningslinjene gir føringer for behandling i norsk klinisk praksis. Behandlingen går ut på symptombedring. Førstevalg er betablokkere. Pasienter som ikke tolerer betablokkere eller ikke oppnår tilstrekkelig effekt med betablokkere kan forsøke kalsiumantagonister.</p> <p>De medisinske fagekspertene mener at mavakamten vil være aktuell behandling for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på betablokkere eller kalsiumantagonister alene, og at mavakamten vil gis i kombinasjon med disse.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, NYHA-klasse II eller III
Intervensjon	Mavakamten i kombinasjon med betablokkere/kalsiumantagonister
Komparator	Betablokkere/ kalsiumantagonister
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	EXPLORER-HCM, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 41 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra BMS og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i denne. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Mavakamten + BB/CCB	BB/CCB	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 735 936	482 277	1 253 659
Totale QALYs	10,45	9,66	0,88
Totale leveår	14,18	13,64	0,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 574 948	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 297 893	

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av mavakamten i kombinasjon med standardbehandling bestående av betablokkere (BB) eller kalsiumantagonister (CCB) er dokumentert i en randomisert, dobbeltblindet, fase III studie, EXPLORER- HCM. Studien inkluderte 251 voksne pasienter med symptomatisk (New York Heart Association (NYHA) klasse II- III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM), venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) $\geq 55\%$ og venstre ventrikkels utløpstrakt (LVOT)-toppgradient ≥ 50 mmHg ved hvile eller ved provokasjon på tidspunktet for

oHCM-diagnose og Valsalva LVOT-gradient ≥ 30 mmHg ved screening. Standardbehandling bestående av betablokkere eller kalsiumantagonister er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt i norsk klinisk praksis. Resultatene fra studiet viste at 37 % av pasientene som fikk behandling med mavakamten fikk en bedring i treningskapasitet og symptomer³ sammenlignet med 17 % av pasientene som fikk placebo. EXPLORER-HCM viste også en forbedring i de andre skåringsverktøyene som livskvalitet mm. DMP vurderer det som en styrke at livskvalitet ble målt i den kliniske studien.

I den helseøkonomiske modellen inngår endring i NYHA klasse etter 30 uker for mavakamtenarmen og etter 46 uker for standardbehandling. Gjennom endring i NYHA-klasse opplever de modellerte pasientene en indirekte effekt på overlevelse ved at de ulike NYHA-klassene har ulik overlevelse. Sammenhengen mellom NYHA-klasse og overlevelse er ikke vist for mavakamten, og følgelig ble det benyttet resultater fra eksterne studier for å modellere dette. Scenarioanalyser viser at denne sammenhengen har relativt stor betydning for resultatene av analysen, noe som gir vesentlig usikkerhet i resultatene. For å redusere usikkerheten er det behov for studier som dokumenterer effekt av mavakamten på overlevelse.

I modellen øker symptomene med varighet av sykdommen og økende alder. BMS har lagt til grunn at den relative forskjellen på symptombedring mellom de to studiearmene ved uke 30 vil fortsette også etter uke 30. Dette gjør at forskjellen mellom de to gruppene vil fortsette å øke med tiden, i hele modellens varighet. DMP kan ikke akseptere denne antakelsen uten ytterligere dokumentasjon. For å redusere usikkerheten knyttet til dette er det behov for studier som demonstrerer nytten av mavakamten utover 30 uker.

Mavakamten gjør at pasientene oppnår en forbedring, det vil si lavere NYHA-klasse, i løpet av de 30 første ukene med behandling. I den helseøkonomiske modellen innebærer lenger tid i de lavere NYHA-klassene for mavakamten-pasientene at de opplever en helsegevinst i form av økt livskvalitet og lavere dødelighet sammenlignet med pasientene som behandles med BB/CCB. I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med mavakamten i gjennomsnitt får 0,88 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BB/CCB. Denne analysen er basert på BMS sin helseøkonomiske modell, men DMP har lagt til grunn effekt på symptombedring etter 30 uker for både mavakamtenarmen og komparatorarmen, samt at forskjellene mellom NYHA- klassene mellom de to armene oppnådd etter 30 uker opprettholdes, men ikke øker med tiden.

De medisinske fageksperterne anser mavakamten som et trygt legemiddel, men understreker at det er behov for langtidsdata. Det kommer frem at pasientene med symptomatisk oHCM har behov for flere medikamentelle behandlingsalternativer. I europeiske retningslinjer anbefales disopyramid som et alternativ for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med

³ Bedring i treningskapasitet og symptomer ble definert som en forbedring av maksimalt oksygenforbruk (pVO_2) med $\geq 1,5$ ml/kg/min og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1 ELLER en forbedring av pVO_2 med $\geq 3,0$ ml/kg/min og ingen forverring i NYHA-klasse.

betablokkere eller kalsiumantagonister. Disopyramid er ikke tilgjengelig for norske pasienter. Mavakamten vil kunne tette dette gapet.

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til mavakamten er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av MT. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant. I innsendt helseøkonomisk modell ble bivirkninger som er klassifisert som behandlingsrelaterte og alvorlige inkludert, men en rekke bivirkninger observert i den kliniske studien ble ekskludert fra modellen. Dette medførte en lavere forekomst av bivirkninger i intervensjonsarmen, der det er lagt til et legemiddel, sammenlignet med komparatorarmen, noe DMP mener virker urimelig. Grunnet stor usikkerhet knyttet til modellering av bivirkninger, har DMP ekskludert bivirkninger fra den helseøkonomiske modellen. Forskjellen i resultater med og uten bivirkninger er imidlertid ikke stor.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med mavakamten er om lag 17 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med oppfølging av behandlingen, forbruk av helsetjenester, transportkostnader, samt pasientens tidskostnad. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med mavakamten er ca. 1,7 mill. NOK per pasient (diskontert). Dette er om lag 1,3 mill. NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BB/CCB.

DMP har estimert at merkostnad for mavakamten sammenliknet med BB/CCB basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,6 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,3 mill. NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at oHCM for denne populasjonen behandlet med standard behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Camzyos ved behandling av oHCM vil være om lag ██████████ millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Sammenheng mellom NYHA-klasse og dødelighet

Sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet ble ikke fanget innenfor oppfølgingstiden til EXPLORER-HCM. Følgelig er input data for dødelighet i den helseøkonomiske modellen hentet fra en ekstern studie. Resultatene fra studien som er lagt til grunn er imidlertid vesentlig forskjellige

fra en alternativ studie som også er fremlagt av BMS. Resultatene av den helseøkonomiske modellen er nokså sensitive for valg av studie, og usikkerhet rundt sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet bidrar følgelig vesentlig til usikkerhet omkring nytten og kostnadseffektiviteten av mavakamten. Som følge av dette ba DMP de medisinske fagekspertene om innspill til valg av studie. Fagekspertene mente at studien med lavest risiko for død er mest representativ for norske forhold, og denne er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse. Dette støttes av en alternativ studie identifisert av DMP. En scenarioanalyse viser at ved å legge den alternative studien innsendt av BMS til grunn, med høyere risiko for død, reduseres IKER i DMPs hovedanalyse med i underkant av NOK 300 000.

Fortsatt behandling ved uteblitt effekt på NYHA-klasse etter 30 uker

BMS antar at 50 % av pasientene som ikke opplever forbedring med minst én NYHA-klasse etter 30 uker likevel vil fortsette behandlingen. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med støtter denne antakelsen da NYHA-klasse ikke er eneste mål på respons i klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen vil pasientene som fortsetter behandlingen til tross for manglende effekt på NYHA-klasse, generere kun kostnader ettersom andre typer helseeffekter ikke er modellert. Dette er en konservativ antakelse som gjør at IKER i hovedanalysen muligens kan være noe høy.

Naturlig sykdomsprogresjon

Pasientpopulasjonen i studien BMS har lagt til grunn for beregning av progresjonsrater avviker vesentlig fra den norske populasjonen som er aktuell for behandling med mavakamten. Den norske populasjonen er blant annet eldre, og har høyere NYHA-klasse, enn pasientene i studien. Dette gjør at antakelsene for progresjonsrater er usikre. For å undersøke betydningen av dette testes en høyere progresjonsrate i en scenarioanalyse. I stedet for å benytte vektet gjennomsnitt av resultater for pasienter med anstrengelsesutløst obstruksjon og pasienter med hvileobstruksjon, benyttes progresjonsraten for pasienter med hvileobstruksjon alene, noe som fører til at IKER går ned med NOK 80 000. Det er likevel usikkert om progresjonsraten som er benyttet i scenarioanalysen er plausibelt da dette er resultater for en pasientpopulasjon som heller ikke gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen korrekt.

EXPLORER-HCM er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Mavakamten er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Videre vurderer medisinske fagekspertene at pasientene i EXPLORER-HCM er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom mavakamten og dagens behandling i de 30 ukene studien varte. Relativ effekt mellom mavakamten og BB/CCB i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt ikke kjent, og det er behov for data som viser effekt på harde endepunkter, som død.

Den pågående fase III studien MAVA-LTE undersøker effekten av mavakamten hos pasienter som har fullført EXPLORER-HCM studien. Resultater fra denne studien ventes i april 2026, og vil kunne danne et bedre grunnlag for å vurdere effekt på lang sikt.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FORENKLET OPPSUMMERING	4
SAMMENDRAG	7
Metode	7
Sykdom	8
Helseøkonomisk analyse	9
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHOLDSFORTEGNELSE	13
LISTE OVER TABELLER	16
LISTE OVER FIGURER	18
LOGG	19
ORDLISTE	21
1. BAKGRUNN	23
1.1 Oversikt over oppdraget	23
1.1.1 Intervensjon.....	23
1.1.2 Oppdragsramme.....	23
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	24
1.2 Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM)	24
1.3 Behandling av oHCM i norsk klinisk praksis	25
1.4 Forventet plassering av mavakamten i behandlingsalgoritmen	27
2. KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	28
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	28
3. ANALYSEMETODE OG PICO	31

3.1	Problemstilling	31
3.2	Helseøkonomisk modell	31
3.3	Pasientpopulasjon	35
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon	35
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell	36
3.3.3	DMPs vurdering	37
3.4	Intervensjon	38
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	38
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	40
3.4.3	DMPs vurdering	40
3.5	Komparator	42
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	42
3.5.2	Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen	42
3.5.3	DMPs vurdering	43
3.6	Kliniske utfallsmål	45
3.6.1	Relativ effekt	45
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	57
3.6.3	Livskvalitet	61
3.7	Ressursbruk og kostnader	64
3.7.1	Legemiddelkostnader	64
3.7.2	Kostnader ved uønskede hendelser	65
3.7.3	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	66
3.7.4	Monitorering og oppfølging	68
3.7.5	Øvrige kostnader	69
4.	ANALYSERESULTATER	71
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	71
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	71
4.1.2	DMPs hovedanalyse	71
4.1.3	Analysen av usikkerhet	73
4.2	DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	74
4.3	Alvorlighetsgrad og prognosetap	75
5.	BUDSJETTBEREGNINGER	76
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Camzyos ved oHCM i Norge	76
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	77
5.3	Budsjettkonsekvenser	77
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	78

REFERANSER.....	79
APPENDIKS 1: LITTERATURSØK.....	83
APPENDIKS 2: RELEVANTE PÅGÅENDE STUDIER FOR MAVAKAMTEN	88
APPENDIKS 3: DOKUMENTASJON AV LIVSKVALITET	89
APPENDIKS 4: RESSURSBRUK.....	91
APPENDIKS 5: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	93
APPENDIKS 6: ANTALL PASIENTER - DETALJERTE BEREGNINGER	96
APPENDIKS 7: EXPLORER-HCM - PHYSICIAN REPORTED OUTCOMES.....	98
APPENDIKS 8: OBSERVERTE OG IMPUTERTE NYHA-KLASSEMÅLINGER PER STUDIEARM	100
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	101

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	23
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	24
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	29
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	33
Tabell 5: Pasientkarakteristikker for EXPLORER- HCM.....	35
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	37
Tabell 7. Karakteristikker ved mavakamten (Kilde: BMS og godkjent preparatomtale).....	38
Tabell 8. Karakteristikker ved komparator. (Kilde: BMS og medisinske fageksperter).....	42
Tabell 9: Andel pasienter som eskalerer fra BB/CCB monoterapi per år (kilde BMS)	43
Tabell 10: Overgangssannsynligheter (%) for pasienter som mottar SRT + BB/CCB (kilde BMS) ...	43
Tabell 11. Resultater for det primære og de sekundære endepunktene i EXPLORER-HCM studien	45
Tabell 12. NYHA-klasser i EXPLORER- LTE over tid (datakutt 31. mai 2022).	49
Tabell 13: Hazard ratios for hver NYHA klasse sammenlignet med NYHA I.....	55
Tabell 14. Oversikt over de vanligste bivirkningene i EXPLORER-HCM (observert hos minst 5 % av pasienter i en behandlingsarm). Kilde: BMS	58
Tabell 15: Forekomst av uønskede hendelser inkludert i modellen. Kilde: BMS.....	59
Tabell 16: Nytteverdier benyttet i den helseøkonomiske modellen. Kilde: BMS.	62
Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	65
Tabell 18.Enhetskostnader forbundet med uønskede behandlingsrelaterte hendelser (kilde: BMS)	66
Tabell 19: Andre behandlingsrelaterte kostnader	67
Tabell 20: Antall sykehusinnleggelser per år i BMS og DMP sine grunnanalyser	68
Tabell 21: Ressursbruk relatert til oppfølging av behandling med mavakamten det første året etter oppstart	69
Tabell 22: Input relatert til pasientens tidsbruk og transport.....	70
Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71
Tabell 24. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i BMS sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. .	72
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	73
Tabell 26: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyser basert på maksimal AUP uten mva.	73
Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	75
Tabell 28: Antall pasienter aktuelle for behandling med Camzyos (kilde BMS)	76
Tabell 29. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i BMS' budsjettberegninger.....	77
Tabell 30. Legemiddelkostnader per pasient for Camzyos og BB/CCB (NOK). Maks. AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	77
Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Camzyos til behandling av oHCM (mill. NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	78

Tabell 32: PICO-baserte inklusjonskriterier (Kilde BMS)	83
Tabell 33: Oversikt over VALOR-HCM-studien	88
Tabell 34. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av <firma>, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	89
Tabell 35. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av <firma>, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell	89
Tabell 36: Oversikt over antall pasienter som besvarte EQ-5D-5L spørreskjema i EXPLORER-HCM	89
Tabell 37. Pasientkarakteristika på de som har besvart og ikke har besvart på EQ-5D, per behandlingsarm.....	90
Tabell 38. Gjennomsnittlig EQ-5D skår gjennom EXPLORER- HCM studien for pasienter som besvarte på alle EQ-5D spørreskjemaene og blant de som ikke besvarte minst ett skjema, per behandlingsarm.....	90
Tabell 39: Ressursbruk.....	91
Tabell 40: Antall pasienter per år – dersom Camzyos blir tatt i bruk	96
Tabell 41. Antall pasienter per år - dersom Camzyos IKKE blir tatt i bruk	97
Tabell 42: Observerte og imputerte NYHA-klassemålinger per studiearm (kilde: BMS)	100

Liste over figurer

Figur 1. Behandlingsalgoritme for pasienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.....	26
Figur 2: Illustrasjon av modellstruktur (kilde: BMS).....	32
Figur 3. Endring i NYHA klasse fra baseline til uke 30, fordelt etter behandlingsarm.	47
Figur 4. Fordeling av NYHA-klasser ved uke 30 og uke 38 i EXPLORER-HCM studien og ved baseline i EXPLORER-LTE per behandlingsarm i EXPLORER-HCM.	48
Figur 5: Gjennomsnittlig NYHA-klasse ved hvert målepunkt per behandlingsarm (Kilde: BMS)....	49
Figur 6. Endring i EQ-5D-5L og EQ VAS fra baseline til uke 30 (38).....	61
Figur 7: PRISMA-diagram for litteratursøket (Kilde BMS).....	86

Logg

Finansieringsansvaret for mavakamten var opprinnelig plassert hos Folketrygden, og bestillingen fra Direktoratet for medisinske produkter (da Statens legemiddelverk) til BMS var derfor en metodevurdering av enkeltlegemiddel ved forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften §2. Etter at Legemiddelverket mottok dokumentasjonspakken fra BMS i juni 2023, ble det bestemt at finansieringsansvaret skulle overføres til spesialisthelsetjenesten fra 01.01.2024. Bestillerforum besluttet 20.11.2023 at det påbegynte arbeidet med en metodevurdering i blåreseptordningen kunne ferdigstilles på oppdrag fra Bestillerforum.

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-06-2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	27-06-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-11-2023
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	Blåresept: 02-10-2023 Nye metoder: 15-02-2024
Saken tildelt saksutredere	06-07-2023
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	Blåresept: 19-09-2023 Nye metoder: 12-02-2024
Rapport ferdigstilt	13-09-2024
Total tid hos DMP ⁴	444 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	50 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁵	394 dager
Herunder:	
Tid fra bestilling (Nye metoder)	299 dager

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	233 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	9 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Vibeke Marie Almaas	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Erlend Aune	Sykehuset i Vestfold
Noreen Butt	Stavanger universitetssjukehus, Helse Stavanger
Einar Skulstad Davidsen	Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP

Navn	Rolle i metodevurdering	Stillingstittel
Janicke Nevjar	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Martina Stipic	Saksutreder	Rådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BB	Betablokker
BMS	Bristol-Myers Squibb
CCB	Kalsiumantagonist
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EKKO	Ekkokardiografi
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HCM	Hypertrofisk kardiomyopati
HCMSQ SoB	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of beath
HR	Hazard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KCCQ-23 CSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
KMI	Kroppsmasseindeks
LAVI	Venstre atriumvolum
LOCF	Last observation carried forward
LVEF	Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
LVOT	Venstre ventrikkels utløpstrakt
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift

NT- proBNP	N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid
NYHA	New York Heart Association
oHCM	Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
pVO2	Maksimalt oksygenforbruk
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QTcF	QT intervall korrigert med Fridericias formel
SD	Standardavvik
SRT	Septumreducerende terapi

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at mavakamten har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Mavakamten (Camzyos)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av symptomatisk (New York Heart Association (NYHA) klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter
Andre godkjente indikasjoner og refusjonsstatus for mavakamten	N/A
Virkningsmekanisme	Mavakamten hemmer myosin i hjertet slik at antall myosiner som kan gå over i kraftproduserende tilstand reduseres, og flytter myosiner til en energisparende og superrelaksert tilstand. Myosin er et protein som finnes i muskelceller og som er med et par andre proteiner ansvarlig for muskelcellens evne til å trekke seg sammen. Mavakamten forhindrer dermed forhøyet sammentrekning og forsinket relaksasjon, som over tid kan gi fortykkelse av hjertemuskelen og kardiomyopati.
Dosering ved relevant indikasjon	Doseområdet er 2,5 mg til 15 mg en gang daglig. Doseringen skal tilpasses CYP2C19 fenotypen til pasienten. Mavakamten er kapsler som tas oralt. Behandlingen er langvarig.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 26-06-2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2023_104: En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnadnytteanalyse gjennomføres av Statens legemiddelverk for mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med symptomatisk (NYHA klasse II-III) oHCM som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med betablokkere (BB) eller kalsiumantagonister (CCB).	3.3
Intervensjon	Mavakamten i kombinasjon med BB/ CCB.	3.4
Komparator	Placebo i kombinasjon med BB/ CCB.	0
Utfallsmål	Endring i NYHA-klasse, mortalitet, livskvalitet (EQ-5D), kostnad per QALY, og ressursbruk	3.6 og 3.7

Metodevurderingen er basert på resultatene fra EXPLORER-HCM som er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (1). Studien sammenlignet mavakamten i kombinasjon med betablokkere (BB) eller kalsiumantagonist (CCB) med placebo i kombinasjon med BB eller CCB. DMP har ikke mottatt dokumentasjon for metodevurdering av mavakamten i monoterapi hos pasienter med symptomatisk (NYHA klasse II-III) oHCM, som den godkjente indikasjonen åpner for.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Finansieringsansvaret for mavakamten var opprinnelig plassert hos Folketrygden, og BMS leverte dokumentasjon til metodevurdering av enkeltlegemiddel ved forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 til Legemiddelverket i juni 2023. Helsedirektoratet besluttet at finansieringsansvaret for mavakamten plasseres hos de regionale helseforetakene fra 01-01-2024. Bestillerforum besluttet 20-11-2023 at det påbegynte arbeidet med en metodevurdering i blåreseptordningen kunne ferdigstilles på oppdrag fra Bestillerforum(2;3).

1.2 Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM)

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en hjertemuskelsykdom hvor deler av eller hele hjertemuskelen fortykkes, og hvor annen sykdom ikke kan forklare hvorfor fortykkelsen har oppstått (4-6). Sykdommen er kompleks og skyldes dysfunksjon av sarkomeriske proteiner (aktin og myosin) som er de strukturelle byggesteinene i hjertemuskelen, og som er avgjørende for sammentrekning og relaksasjon av hjertemuskelen. Dysfunksjon ved HCM resulterer i en

overdreven dannelse av kryssbroer mellom myosin og aktin som fører til endringer i hjertets struktur og funksjon, blant annet til en liten og stiv ventrikkel med overdreven sammentrekning og nedsatt relaksasjon. Årsaken kan være genetisk, og rundt 30- 60 % av pasienter med HCM har en identifiserbar sykdomsgivende eller sannsynlig sykdomsgivende mutasjon (6). HCM kan også forårsakes av ukjente og/eller ikke- genetiske faktorer.

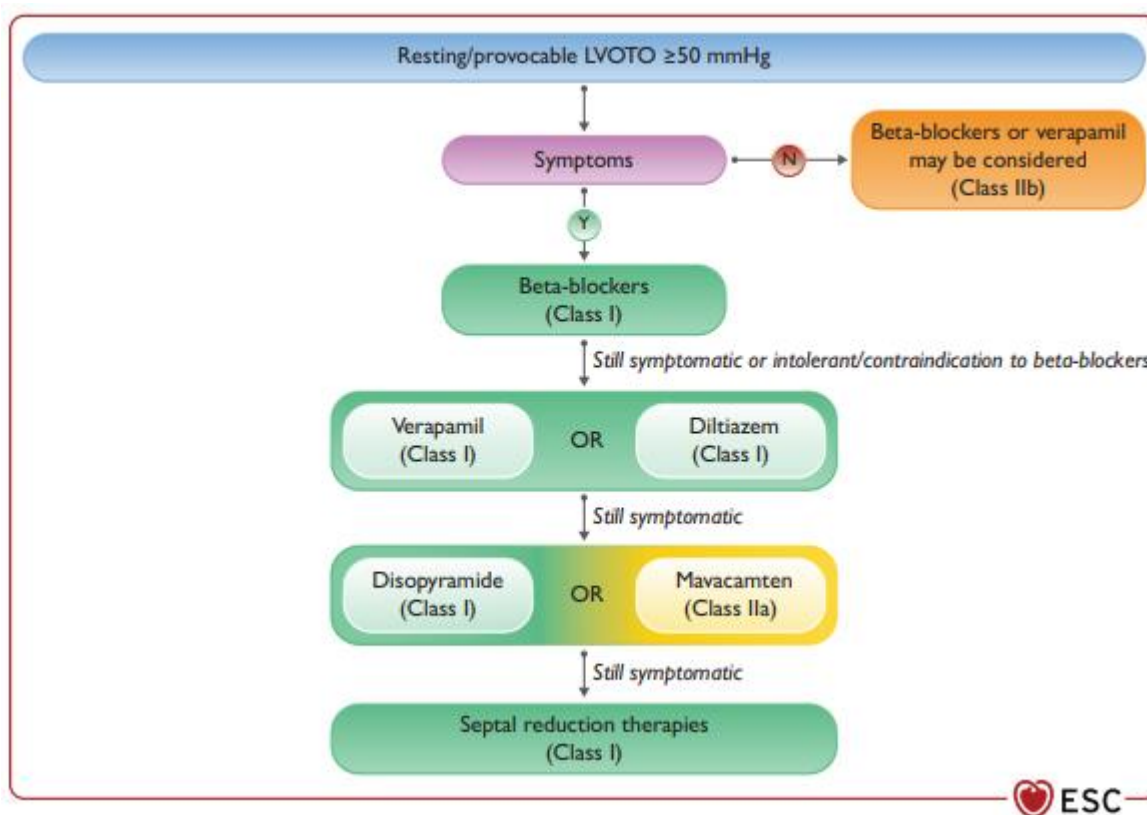
Det skilles mellom to typer HCM: ikke- obstruktiv og obstruktiv (5;7;8). Ved ikke- obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati er ikke blodstrømmen ut av venstre ventrikkel blokkert av den fortykkede hjertemuskelen. I den obstruktive varianten (oHCM) hindrer fortykkelsen blodstrømmen fra venstre ventrikkel til aorta. Den obstruktive varianten er definert som en venstre ventrikkel hypertrofi (definert som veggtykkelse ≥ 15 mm eller ≥ 13 mm ved familiær HCM) og en venstre ventrikkel utstrømning obstruksjon (utløpshinder) (LVOT) på minst 30 mmHg ved hvile eller provokasjon.

oHCM er en kronisk progressiv sykdom med mangfoldig klinisk presentasjon og forløp (4;5;8;9). Pasienter med oHCM kan oppleve blant annet dyspne, tretthet, hjertebank, brystmerter og synkope. Kriterier utarbeidet av New York Heart Association (NYHA) brukes for klassifisering av symptomer etter alvorlighet (6;10). Høyere alvorlighet tilsvarer høyere NYHA- klasse og korrelerer med en større risiko for mortalitet uavhengig av årsak. De fleste pasientene har en progressiv omstrukturering av hjertets muskel, noe som fører til kardiologisk dysfunksjon og potensiell utvikling av hjertesvikt.

Den totale prevalensen av HCM er estimert til å være 1 per 500 personer (11-13), mens diagnostisert prevalens av symptomatisk HCM er estimert til å være 1 per 1 500 personer (5;6;14-20). Omtrent 1 av 3 pasienter med symptomatisk HCM har oHCM ved hvile, og 1 av 3 pasienter har det ved stress og 1 av 3 har ikke- obstruktiv HCM (5;6). I følge Hjerte- og karregisteret var det 2 102 pasienter med obstruktiv HCM i Norge i 2020 (21).

1.3 Behandling av oHCM i norsk klinisk praksis

Per i dag foreligger det ikke norske retningslinjer for oppfølging og behandling av pasienter med HCM. I stedet følges europeiske retningslinjer for behandling av kardiomyopati, utarbeidet av European Society of Cardiology (22). Figur 1 angir ESC behandlingsalgoritme for pasienter med oHCM.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for pasienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ifølge anbefalingene fra ESC (19) skal pasientene behandles med betablokkere, dersom symptomer vedvarer eller pasienter ikke tolerer eller er kontraindiserte mot betablokkere kan verapamil eller diltiazem forsøkes. Ved fremdeles manglende bedring kan disopyramid eller mavacamten legges til. Sistelinjebehandling er septumreducerende terapi.

Førstevalg ved behandling av symptomatiske pasienter med oHCM er ikke-dilaterende betablokkere (BB), titrert opp til maksimum tolerert dose. Det er få studier som sammenligner de ulike betablokkere, men de europeiske retningslinjene trekker frem en liten studie som har vist at metoprolol reduserer LVOT ved hvile og provokasjon, samt bedrer symptomer og livskvalitet (23). Ved kontraindikasjoner for betablokkere eller manglende effekt ved monoterapibehandling med betablokkere, kan kalsiumantagonistene (CCB) verapamil eller diltiazem forsøkes.

De europeiske retningslinjene anbefaler disopyramid som tredjevalg hos pasienter som ikke kan bruke BB eller CCB, eller i kombinasjon med BB eller CCB hos de pasientene som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med BB/CCB i monoterapi. De medisinske fagekspertene DMP har kontaktet i forbindelse med metodevurderingen, angir at forskrivning av disopyramid til oHCM pasienter er lav fordi legemiddelet ikke er markedsført i Norge. Fagekspertene beskriver dette som et godt alternativ for et utvalg pasienter; plagsomme bivirkninger som tørre øyne og obstipasjon kan påvirke hvem som mottar disopyramid, men pasienter som tolerer disopyramid opplever god effekt av denne. Innspill fra medisinske fagekspertene tilsier at det er ønskelig å forskrive disopyramid til flere, men at dette forutsetter enklere tilgang på legemiddelet.

I de europeiske retningslinjene er disopyramid sidestilt med intervensjonen som metodevurderes her, mavakamten. Medisinske fagekspertene påpeker at anbefaling om disopyramid er av klasse 1 (det foreligger bevis og/eller generell enighet om at behandlingen er gunstig, nyttig og effektiv), mens anbefaling om mavakamten er av klasse 2a (det foreligger motstridende bevis og/eller meningsforskjeller om nytten av behandlingen, men overvekt av bevis taler i favør av nytten). Videre deler de oppfatningen om at majoriteten av forskrivere kjenner til disopyramid og kan følge opp denne behandlingen, mens mavakamten er nytt. Fra fagekspertene kommer det frem at det er ønskelig at forskrivning av mavakamten i starten gjøres i samarbeid med forskrivere som har betydelig erfaring med aktuell pasientpopulasjon, samt kjenner godt til alle mulige behandlingsalternativer, både medikamentelle og ikke- medikamentelle.

Retningslinjene angir septumreducerende terapi (SRT) som siste alternativ for pasienter med oHCM. Medisinske fagekspertene bekrefter at dette også gjelder norsk klinisk praksis; norske pasienter som ikke opplever bedring med medikamentell behandling kan vurderes for SRT. SRT tilbys hos et begrenset antall institusjoner i Norge og de fleste pasientene henvises derfor til tertiærsektoren, det vil si til Rikshospitalet eller annet universitetssykehus som kan vurdere indikasjon for SRT. Det finnes to typer SRT, alkohol septumablasjon (ASA) og åpen hjertekirurgi. Sammenlignet med kirurgi er ASA en mindre invaderende prosess hvor etanol tilføres kransårene gjennom et kateter og forårsaker hjerteinfarkt. Hjerteinfarkt gir vevsdød og redusert utløpsobstruksjon. Ved åpen hjertekirurgi skjæres en del av muskulaturen på hjerteskillevæggen vekk (myektomi). Prosedyrene er sidestilt i retningslinjene, men de medisinske fagekspertene oppgir at alkohol septumablasjon er vanligst i Norge, og utgjør omkring 90 % av SRT prosedyrer. På Rikshospitalet eksempelvis tilsvarer dette 30 ASA årlig. De medisinske fagekspertene forklarer at det lave antallet kan begrunnes med begrenset behandlingsskapasitet og ressurser, at SRT ikke er godt nok kjent, samt at noen pasienter ikke ønsker å utsettes for inngrepene.

1.4 Forventet plassering av mavakamten i behandlingsalgoritmen

I de europeiske retningslinjene er mavakamten og disopyramid sidestilt, og utgjør siste medikamentelle alternativer før SRT. Mavakamten i kombinasjon med BB/CCB anbefales i retningslinjene for å forbedre symptombildet hos voksne pasienter med obstruksjon i LVOT ved hvile eller provokasjon, og som monoterapi hos pasienter som ikke tåler eller er kontraindiserte for BB, CCB og disopyramid. Mavakamten i monoterapi er ikke omfattet av denne metodevurderingen, da den relevante studien undersøkte effekten av mavakamten i kombinasjon med BB/CCB.

Ifølge retningslinjene skal pasienter som ikke kan behandles med eller ikke oppnår tilstrekkelig effekt med BB/CCB, vurderes for disopyramid eller mavakamten. Siden disopyramid ikke er markedsført i Norge, har de norske pasientene et alternativ mindre sammenlignet med anbefalingene i de europeiske retningslinjene. Mavakamten vil kunne tette dette gapet, og vil i norsk klinisk praksis være et behandlingsalternativ for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt eller ikke kan behandles med BB/CCB. Medisinske fagekspertene bekrefter at mavakamten vil gis i kombinasjon med BB/CCB, til pasienter som har forsøkt behandling med BB/CCB alene. Riktig komparator for denne metodevurderingen er derfor placebo i kombinasjon med BB/CCB.

I preparatomtalen til mavakamten anbefales et oppfølgingsregime det første året som de medisinske fagekspertene beskriver som omfattende. Ifølge anbefalingene skal kontroller med ekkokardiografi gjennomføres hver 4. uke de første tre månedene, deretter hver 12. uke, det vil si totalt 6 ekkokardiografi- kontroller det første året. Dette kommer i tillegg til dagens kontroller, og vil utgjøre et betydelig antall poliklinikkbesøk for pasientgruppen totalt. Medisinske fagekspertene påpeker at spesialisthelsetjenesten, slik den er utformet i dag, har begrenset kapasitet. I starten bør initiering av behandling med mavakamten forankres med Rikshospitalet og sentre med erfaring innen behandling av oHCM, men på sikt kan det bli en behandling som kan startes opp på de lokale sykehusene. En slik løsning forutsetter mer kjennskap til det nye behandlingsprinsippet til mavakamten. Dette brukes også i argumentasjon for innføring av disopyramid; de medisinske fagekspertene har spilt inn at behandling med disopyramid er mindre omfattende, og behandlingen kan gjennomføres i primærhelsetjenesten. Innspill fra de medisinske fagekspertene tilsier også at den omfattende oppfølgingsprosessen for mavakamten vil kunne påvirke hvilke pasienter som behandles med mavakamten. Behovet for jevnlig kontroll i spesialisthelsetjenesten vil kunne virke demotiverende blant eldre pasienter, og derfor vil de yngre pasientene i større grad være aktuelle for behandling med mavakamten.

Direktoratet for medisinske produkter har i samråd med medisinske fagekspertene konkludert at, med manglende tilgang på disopyramid for pasienter med oHCM, vil mavakamten være et alternativ for pasienter som fremdeles er symptomatiske til tross for behandling med BB/CCB. Mavakamten vil dermed være andrelinjebehandling hos pasienter med oHCM, og vil gis i kombinasjon med BB/CCB. Forventet plassering av mavakamten i behandlingsalgoritmen vil dermed være snevrere sammenlignet med godkjent indikasjon grunnet begrensning til andrelinje- og kombinasjonsbehandling.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at behandling med betablokker eller kalsiumantagonist (BB/CCB) er relevant komparator.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3 viser en oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. Effekt av mavakamten for behandling av oHCM hos pasienter ble undersøkt i EXPLORER-HCM studien. Dette var en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, parallellarm, multisenter, internasjonal fase 3-studie. Formålet med studien var å undersøke effekt og sikkerhet av mavakamten sammenlignet med placebo. Standardbehandling bestående av betablokker (BB) eller kalsiumantagonist (CCB) ble gitt i begge behandlingsarmer, altså i tillegg til enten mavakamten eller placebo. Pasientene som fullførte EXPLORER-HCM studien kunne fortsette

videre til en åpen fase III studie MAVALTE. Denne studien inkluderte også pasienter som fullførte MAVERICK-HCM studien, som undersøkte effekten av mavakamten hos pasienter med ikke- obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Siden MAVERICK-HCM studien ikke er relevant for denne metodevurderingen, vil kun pasienter som fullførte den relevante studien EXPLORER-HCM og som ble rekruttert til MAVALTE (omtalt som EXPLORER-LTE kohort), være relevante for metodevurderingen.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

EXPLORER- HCM	
Studie ID	NCT03470545
Design	Dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter med diagnostisert oHCM med symptomer tilsvarende NYHA klasse II-III og med LVEF \geq 55 %. Stratifisert etter NYHA klasse, bruk av BB, bruk av ergometer under studien og samtykke til magnetisk resonansavbildning.
Intervensjon	Mavakamten 2,5- 15 mg administrert peroralt en gang daglig i 30 uker. Startdosen var 5 mg, med mulighet for nedtitrering i uke 4, samt opp- eller nedtitrering i uke 8 og/eller uke 14. Ingen dosejustering var tillatt etter uke 14, med mindre dosen måtte nedjusteres av sikkerhetsårsaker. Dosering ble tilpasset etter CYP2C19-fenotype, LVEF- og LVOT- verdier.
Komparator	Placebo administrert peroralt en gang daglig i 30 uker.
Primært endepunkt	Primært sammensatt endepunkt: en forbedring av pVO ₂ med \geq 1,5 ml/kg/min og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1 (Sammensetting 1) eller en forbedring av pVO ₂ med \geq 3,0 ml/kg/min og ingen forverring i NYHA-klasse (Sammensetting 2).
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter med forbedret NYHA-klasse \geq 1 ved uke 30 og endring i LVOT-topppgradient etter trening fra baseline ved uke 30.
Observasjonstid	38 uker
Datakutt	Avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.
MAVALTE (beskrivelsen vist kun for EXPLORER- LTE kohort (pasienter som fullførte EXPLORER- HCM))	
Studie ID	NCT03723655

Design	Doseblindet, fase II/III studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter som fullførte EXPLORER-HCM studien, se over for nærmere beskrivelse av EXPLORER- HCM populasjon.
Intervensjon	Mavakamten 5- 15 mg administrert peroralt en gang daglig i 104 uker. Mulighet for dosejustering ved uke 4, 8 og 12 basert på LVOT og LVEF verdier.
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Forekomst og alvorlighet av behandlingsrelaterte bivirkninger, forekomst av alvorlige uønskede hendelser.
Andre endepunkter	Endring i LVEF over tid, endring i LVOT fra baseline, endring av NYHA klasse over tid, endring i HCMSQ SoB-domeneskår over tid.
Observasjonstid	104 uker
Datakutt	31. mai 2022. Studien er pågående.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Forkortelser: oHCM= obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati; NYHA= New York Heart Association; BB= betablokker; LVOT= left ventricular outflow tract; pVO₂= maksimalt oksygenforbruk; HCMSQ SoB= Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath; ACC/AHA= American College of Cardiology/ American Heart Association; SRT= septumreducerende terapi; CCB= kalsiumantagonister

Det er tre pågående studier som undersøker effekten av mavakamten hos pasienter med oHCM: MAVA-LTE (NCT03723655), PIONEER-OLE (NCT03496168), og VALOR-HCM (NCT04349072). Dette er åpne forlengelsesstudier som skal gi langtidsdata for pasienter som deltok i den pivotale fase III studien (EXPLORER-HCM), konseptutprøving (PIONEER-HCM) og fase III VALOR-HCM studien. Relevant populasjon i MAVA-LTE er presentert over, mens studiet VALOR-HCM er presentert i Appendiks 2. Forlengelse av PIONEER-HCM anses ikke som relevant da det foreligger data fra den pivotale fase III studien, EXPLORER- HCM, for den samme populasjonen.

DMPs vurdering

EXPLORER-HCM ligger blant annet til grunn for markedsføringstillatelsen av mavakamten og er en randomisert fase III studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra EXPLORER-HCM kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

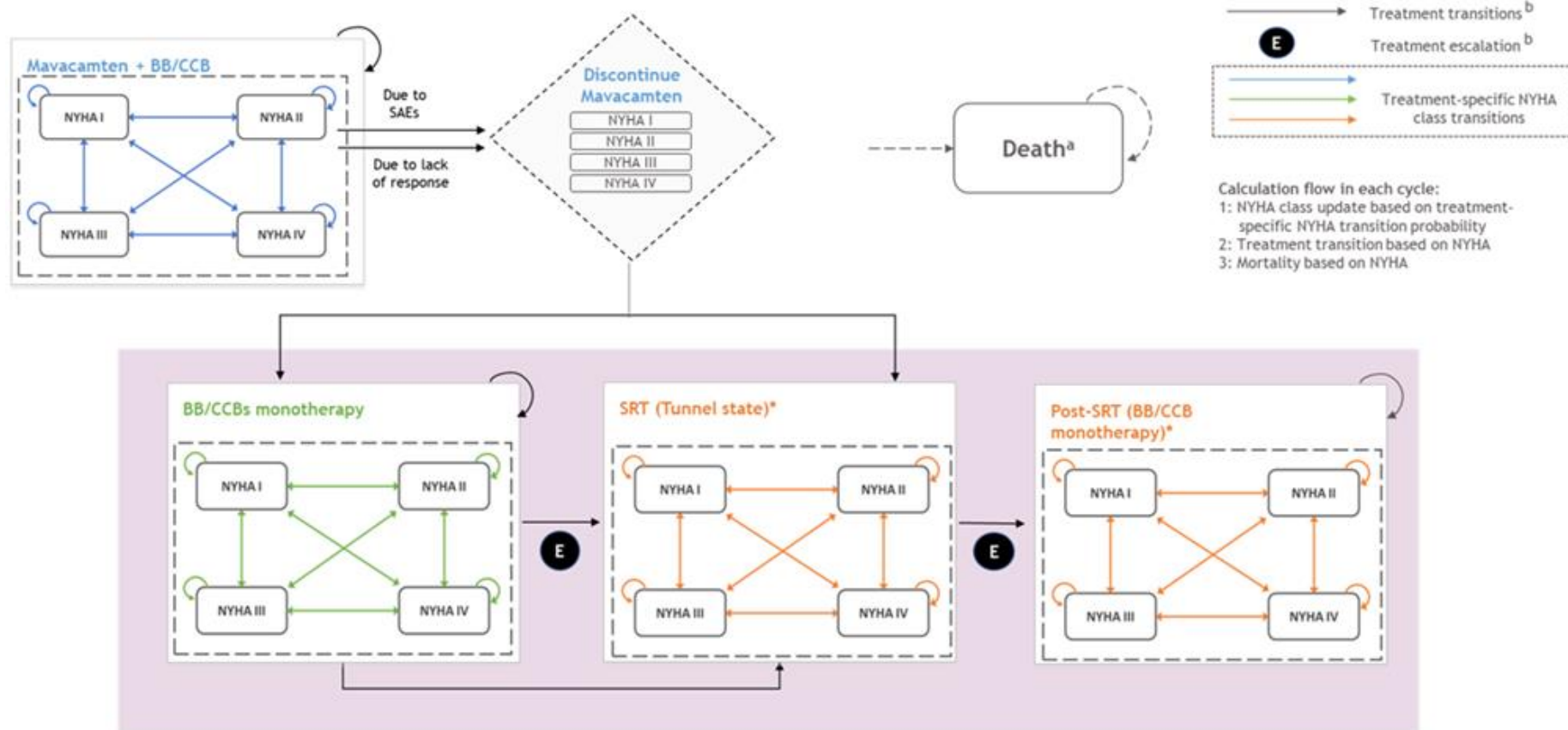
3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av mavakamten, har BMS levert en kostnad-per-QALY analyse hvor mavakamten i kombinasjon med betablokker eller kalsiumantagonist (BB/CCB) sammenlignes med BB/CCB alene, for behandling av pasienter med symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) i NYHA-klasse II og III. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn for beregningen av alvorlighet av oHCM i NYHA-klasse II og III.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på en Markov-modell. Modellen (se Figur 2) består av fire helsetilstander, basert på NYHA-klasse som representerer ulike sykdomsstadier ved oHCM, i tillegg til død. Med bakgrunn i fordelingen mellom NYHA-klasser i baseline-populasjonen i EXPLORER-HCM, starter alle pasienter i NYHA-klasse II eller III. I hver syklus kan pasientene, basert på overgangssannsynligheter, bevege seg til andre NYHA-klasser. Alle pasienter har også en risiko for å dø i hver syklus.



BB = beta-blocker; CCB = calcium channel blocker; NYHA = New York Heart Association; SAE = serious adverse event; SRT = septal reduction therapy.

Note: Treatment with SRT was modelled as an event (tracked using tunnel state). Hence, patients treated with SRT were moved to post-SRT state after 1 cycle. The pink shaded box highlights the treatment pathway as outlined in the European Society of Cardiology guidelines.

^a Death state is accessible from all non-Death health states.

^b Treatment transitions are based on NYHA classes.

Figur 2: Illustrasjon av modellstruktur (kilde: BMS)

Tabell 4 presenterer hovedtrekkene i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	Første 30 uker: sykluslengder i tråd med målepunkter i den kliniske studien (EXPLORER-HCM), det vil si uke 4, 8, 10, 14, 16, 18, 22, 26, 30. Etter uke 30: sykluslengde på 28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom de første 39 årene, deretter 3 %.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	41 år (livstidsperspektiv)

Modellen skiller mellom effekter på kort og lang sikt. På kort sikt er overgangssannsynligheter basert på resultater fra EXPLORER-HCM. Hva som er definert som kort sikt er ulikt for de to armene i modellen. I mavakamten-armen er denne perioden definert til 30 uker, mens for BB/CCB er perioden på 46 uker, som var tidspunktet da EXPLORER-LTE startet. Forskjellen i varighet begrunnes med at pasientene som fikk mavakamten i EXPLORER-HCM gikk inn i en washout-periode fra uke 30-38, mens pasientene i BB/CCB-armen fortsatte behandlingen (om enn uten placebo).

På lang sikt er overgangssannsynlighetene basert på ekstrapolering av studiedata. Pasientene forblir i den NYHA-klasse de var ved uke 30 og ved uke 46 for henholdsvis mavakamten + BB/CCB og BB/CCB, og endrer NYHA-klasse kun i tråd med naturlig sykdomsprogresjon. Modellen legger til grunn at økende alder og varighet av sykdommen er assosiert med økende NYHA-klasse. Naturlig sykdomsprogresjon er modellert ulikt for de to armene, med en forsinket utvikling i mavakamten-armen sammenlignet med BB/CCB-armen. Antakelsene i modellen om overgang mellom NYHA-klasser, på kort og lang sikt, og naturlig sykdomsprogresjon, er nærmere beskrevet og diskutert i henholdsvis avsnitt 3.6.1.1 og 3.6.1.2.

I modellen fullfører alle pasienter som behandles med mavakamten de første 30 ukene med behandling. Etter 30 uker avbryter 1,6 % av pasientene behandlingen som følge av alvorlige bivirkninger. Deretter avbryter en fast andel på 2,8 % av pasientene behandlingen med mavakamten hvert år. Andelene er basert på EXPLORER-HCM studien. Det er også en andel pasienter som avbryter behandlingen etter uke 30 som følge av manglende respons. Pasienter som avbryter behandling med mavakamten vil fortsette med bakgrunnsbehandlingen (BB/CCB), uansett seponeringsårsak. Antakelser om seponering av behandlingen som følge av uønskede medisinske hendelser er beskrevet og diskutert nærmere i avsnitt 3.6.2, mens avbrudd av behandlingen som følge av manglende respons beskrives i avsnitt 3.4.2.

I komparatorarmen kan pasientene eskalere til behandling med septumreducerende terapi (SRT) etter uke 30, og faste andeler eskalerer til SRT hvert år etter dette. Andelen som eskalerer er basert på anslag fra kliniske eksperter i Storbritannia, og er ulik for de ulike NYHA-klassene. Også effekt av SRT er basert på anslag fra kliniske eksperter i Storbritannia. SRT er modellert som en hendelse, og etter gjennomgått SRT flyttes pasientene til en post-SRT-tilstand i neste syklus. Pasienter i denne tilstanden beholder sin NYHA-klasse i fremtidige sykluser. SRT er ikke mulig i intervensjonsarmen, pasientene her må først avbryte behandlingen med mavakamten og gå over i komparatorarmen før de eventuelt går til SRT. Antakelser om komparator og SRT er nærmere beskrevet og diskutert i avsnitt 0.

Dødelighet for den generelle befolkningen er hentet fra Statistisk sentralbyrå (SSB). Pasienter i NYHA-klasse I er antatt å ha den samme dødelighet som den generelle befolkningen. For de øvrige NYHA-klassene er det brukt hazard ratioer for hver NYHA-klasse sammenliknet med NYHA-klasse I. NYHA-klasse er koblet til dødelighet ved hjelp av to ulike registerstudier, en internasjonal (24) og en fra USA (25). Dette er nærmere beskrevet og diskutert i avsnitt 3.6.1.3.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra BMS. Modellen i Excel er fleksibel og DMP har mulighet til å utforske og validere viktige variabler som inngår. Etter DMPs vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av mavakamten sammenliknet med BB/CCB til behandling av oHCM. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for hjerte- karlidelser.

Hovedtrekk i modellen ser ut til å være i tråd med DMPs retningslinjer. Modellen er ikke tidligere brukt i andre saker. Det fremgår ikke av innsendt dokumentasjon om modellen er validert eksternt. Modellen er imidlertid enkel å kjøre, fleksibel og transparent. I mange tilfeller er det mulig å velge alternative kilder og antakelser. Overordnet mener DMP at modellen er egnet for å belyse problemstillingen.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av mavakamten for pasienter med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med betablokkere eller kalsiumantagonister alene.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. BMS har gjennom innsendelsen, og gjennom ytterligere dokumentasjon etterspurt av DMP, levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter. Basert på blant annet innspill fra medisinske fageksperter, har DMP endret enkelte antakelser i modellen. Dette er nærmere beskrevet under, og oppsummert i avsnitt 4.1.2.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristikker fra EXPLORER-HCM er gjengitt i Tabell 5. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 58,5 år, og 59,4 % av pasientene var menn. Ved baseline ble 72,9 % av pasientene klassifisert som NYHA klasse II, mens resten ble klassifisert som NYHA klasse III. De fleste pasientene (75,3 %) brukte betablokkere (BB), 16,7 % brukte kalsiumantagonister (CCB) (verapamil eller diltiazem), mens 8 % brukte verken betablokkere eller kalsiumantagonister (4 pasienter i mavakamtengruppen og 16 i placeboarmen). Pasientene ble stratifisert etter NYHA-klasse (II eller III) ved baseline, behandling med betablokkere (ja eller nei) og type ergometer (tredemølle eller ergometersykel) som ble brukt til å undersøke maksimalt oksygenforbruk (pVO_2). Baselinekarakteristikker var sammenlignbare mellom studiearmene, med unntak av følgende: kjønnsfordeling (54 % menn i mavakamtengruppen og 65 % i placeboarmen), andel pasienter med historikk med atrieflimmer (9,8 % i mavakamtengruppen og 18,0 % i placeboarmen), andel pasienter som brukte CCB (20 % i mavakamtengruppen og 13 % i placebogrupperen), samt gjennomsnittlig NT-proBNP (1516 ng/L for mavakampasienter og 1050 ng/L for placebogrupperen).

Tabell 5: Pasientkarakteristikker for EXPLORER- HCM

Pasientkarakteristikker	Mavakamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Alder (år), gj.snitt (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Andel menn, n (%)	66 (54)	83 (65)
Andel kvinner, n (%)	57 (46)	45 (35)
Geografisk region, n (%)		
USA	53 (43)	55 (43)
Spania	17 (14)	16 (13)
Polen	16 (13)	16 (13)
Annet*	37 (30)	41 (32)
NYHA		
Klasse II	88 (72)	95 (74)
Klasse III	35 (28)	33 (26)
Medisinsk historikk, n (%)		
Familiehistorikk med HCM	33 (27)	36 (28)
Historikk med atrieflimmer	12 (10)	23 (18)
Septumreducerende behandling	11 (9)	8 (6)
Blodtrykk (mmHg), gj.snitt (SD)		
Systolisk	128,4 (16,18)	128,4 (14,57)
Diastolisk	75,5 (10,76)	76,1 (9,87)

pVO ₂ , mL/kg/minutt, gj.snitt (SD)	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)
NT-proBNP, ng/L, gj.snitt (SD)	1516 (2066,4)	1050 (1138,7)
Legemiddelbruk, n (%)		
Betablokkere	94 (76)	95 (74)
Kalsiumantagonister	25 (20)	17 (13)
Patogen sannsynlig HCM genvariant, n/N testet (%)	28/90 (31)	22/100 (22)
KMI, gj.snitt (SD)	29,7 (4,85)	29,2 (5,61)
Ekkokardiografiske parametere, gj.snitt (SD)		
LVEF, %	74 (6)	74 (6)
Maksimal tykkelse av vegg i venstre ventrikkel, mm	20 (4)	20 (3)
LVOT gradient ved hvile, mmHg	52 (29)	51 (32)
LVOT gradient ved Valsalva manøver, mmHg	72 (32)	74 (32)
LVOT gradient ved provokasjon, mmHg	86 (34)	84 (36)
LAVI, mL/m ²	40 (12)	41 (14)
Venstre atriediameter, mm	42 (5)	42 (6)

Forkortelser: Gj.snitt= gjennomsnitt; n= antall, NYHA= New York Heart Association; HCM= hypertrofisk kardiomyopati; SD= standardavvik; pVO₂= maksimalt oksygenforbruk, NT-proBNP= N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid; KMI= kroppsmasseindeks; LVEF=venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; LVOT= venstre ventrikkels utløpstrakt; LAVI= venstre atriumvolum.

*Annet inkluderte Israel, Tyskland, Frankrike, Tsjekkia, Danmark, Nederland, Portugal, Italia, Belgia og Storbritannia (oppgitt etter antall pasienter).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som legges til grunn i den helseøkonomiske modellen er basert på EXPLORER-HCM, og presentert i Tabell 6. Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. Gjennomsnittsalder ved baseline i studien ble antatt å være startalder i modellen. Tilsvarende ble fordeling mellom NYHA-klasse II og III ved baseline i studien antatt å være fordelingen i første syklus av modellen. Andel pasienter som mottar bakgrunnsbehandling ble oppjustert til 100 %, mens fordelingen mellom betablokkere og kalsiumantagonister er lik fordelingen i EXPLORER-HCM studien.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	59	EXPLORER-HCM
Andel menn (%)	59,6	
Fordeling per NYHA-klasse (%)		
• I	0,0	
• II	72,9	
• III	27,1	
• IV	0,0	
Bakgrunnsbehandling (%)		
• Betablokker	81,8	
• Kalsiumantagonist	18,2	

3.3.3 DMPs vurdering

I henhold til godkjent preparatomtale er mavakamten indisert til behandling av symptomatisk (NYHA klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati hos voksne pasienter. Per i dag finnes det ingen nasjonale registre som omfatter pasienter med oHCM, og det er dermed utfordrende å tallfeste prevalensen av de ulike NYHA klassene i aktuell pasientpopulasjon. Innspill fra fagekspertene tilsier at fordelingen mellom NYHA klasser også til dels vil avhenge av terskelen for henvisning til spesialisthelsetjenesten, hvor de aktuelle pasientene vil behandles. Medisinske fagekspertene er derimot enige om at det i norsk klinisk praksis sannsynligvis vil være overvekt av pasienter med NYHA-klasse II, sammenlignet med NYHA-klasse III, slik det var i studien.

I EXPLORER-HCM studien var baselinekarakteristikker sammenlignbare mellom studiearmene med unntak av kjønnsfordeling, andel pasienter med historikk med atrieflimmer, andel pasienter som brukte CCB og gjennomsnittlig NT-proBNP. I forbindelse med utredning for markedsføringstillatelse ble flere ad- hoc analyser levert. EMA konkluderte med at analysene demonstrerte at ubalanse i baselinekarakteristikker mellom studiearmene ikke var av betydning for observert effekt av mavakamten (26).

En mindre andel av pasientene (8 %) i EXPLORER-HCM studien mottok ikke bakgrunnsbehandling med BB/CCB, og BMS har redusert denne andelen til 0 % i den helseøkonomiske modellen. Som beskrevet i kapittel 1.4, vil mavakamten være et alternativ for pasienter som fremdeles er symptomatiske, til tross for optimalisert behandling med BB/CCB og vil dermed være andrelinjebehandling hos pasienter som ikke oppnår sykdomskontroll med dagens

standardbehandling (BB/CCB). Antagelser som gjelder bakgrunnsbehandling i innsendt helseøkonomisk modell (Tabell 6) vurderes derfor som representative for norsk setting.

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på totalpopulasjonen fra EXPLORER-HCM, og medisinske fageksperter vurderer at pasientkarakteristika er representative for norsk klinisk praksis. DMP gjør ingen endringer i innsendt helseøkonomisk modell når det gjelder pasientkarakteristika da de anses som representative for norsk klinisk praksis, og er basert på totalpopulasjonen fra den relevante studien.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Den kliniske dokumentasjonen og den helseøkonomiske analysen som ligger til grunn er begrenset til oHCM pasienter med NYHA klasse II- III som ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt ved behandling med BB eller CCB alene. Dette er i tråd med slik mavakamten vil bli brukt i norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene. Dette er imidlertid en avgrensning i forhold til godkjent indikasjon, som åpner opp for at mavakamten også kan brukes som monoterapi i førstelinjebehandling. Bruk av mavakamten monoterapi som førstelinjebehandling inngår ikke i denne metodevurderingen.

DMP har sammen med medisinske fageksperter konkludert med at pasientene som inngår i EXPLORER-HCM studien og den helseøkonomiske modellen er representative for norske pasienter som fremdeles er symptomatiske, til tross for optimalisert behandling med BB/CCB. DMP gjør ingen endringer i pasientkarakteristika lagt til grunn av BMS.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7 presenteres karakteristikk ved intervensjonen i den kliniske studien, den helseøkonomiske modellen og forventet bruksmåte i norsk klinisk praksis ifølge medisinske fageksperter.

Tabell 7. Karakteristikk ved mavakamten (Kilde: BMS og godkjent preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	2,5-15 mg en gang daglig. Startdosen var 5 mg, med mulighet for nedtitrering i uke 4, samt opp- eller nedtitrering i uke 8 og/eller uke 14. Ingen dosejustering var tillatt etter uke 14, med mindre	Én tablett (2,5mg/ 5mg/ 10mg/ 15 mg) per dag. Ingen dosejustering underveis. Pris per tablett er lik uavhengig av styrke.	Det antas at mavakamten vil doseres i henhold til preparatomtalen, hvor anbefalt dosering er 2,5-15 mg en gang daglig. Doseringen skal tilpasses etter CYP2C19-

	dosen måtte nedjusteres av sikkerhetsårsaker. Dosering ble tilpasset etter CYP2C19-fenotype, LVEF- og LVOT- verdier.		fenotype, LVEF- og LVOT- verdier, som anbefalt i SPC.
Administrasjonsform	Kapsel, peroral administrering	Kapsel, peroral administrering	Kapsel, peroral administrering
Behandlingsvarighet	30 uker. Midlertidig seponering ble vurdert ved QTcF* > 15%, mavakamten plasmakonsentrasjon \geq 1,000 ng/mL eller LVEF < 50 % inntil målinger var like eller større enn grenseverdiene for seponering.	Livslang behandling. Seponering mulig etter uke 30 grunnet bivirkninger eller manglende respons. Respondere og halvparten av ikke-respondere (pasienter som ikke oppnår en forbedring tilsvarende \geq 1 NYHA-klasse) etter 30 uker vil fortsette med mavakamtenbehandling.	Livslang behandling. Midlertidig seponering skal vurderes i tråd med anbefalinger i preparatomtalen. Permanent seponering av behandlingen skal vurderes ved manglende respons vurdert etter endring i NYHA- klasse og/eller endring i LVOT-gradient.
Relativ doseintensitet (%)	98,64	98,64	Ukjent
Samtidig behandling	Samtidig behandling med enten BB eller CCB (verapamil eller diltiazem) var tillatt. 76 % av pasienter brukte BB, og 20 % brukte CCB. 4 % av pasientene brukte hverken betablokkere eller kalsiumantagonister.	Alle pasienter behandles med enten BB eller CCB samtidig med mavakamten. 81.8 % bruker BB (metoprolol) og 18.2 % bruker CCB (verapamil)	Mavakamten er aktuell som tillegg til standardbehandling bestående av BB eller CCB hos pasienter som fremdeles er symptomatiske til tross for behandling med BB/CCB. Det forventes at alle pasienter som behandles med mavakamten i norsk klinisk praksis vil kombinere behandlingen med enten BB eller CCB.
Påfølgende behandling	N/A	Pasienter som ikke oppnår respons med mavakamten vil seponere mavakamten og behandles videre med kun BB/CCB, med mulighet for eskalering til SRT.	Pasienter som ikke oppnår respons med mavakamten vil kunne vurderes for sistelinje behandling, SRT.

Forkortelser: LVEF= venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; LVOT= venstre ventrikkels utløpstrakt; BB= betablokkere; CCB= kalsiumantagonister; SRT= septumreducerende terapi; QTcF= QT intervall korrigert med Fridericias formel.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I den helseøkonomiske modellen er både mavakamten og grunnbehandling med BB/CCB dosert i henhold til preparatomtalen, se Tabell 7. Behandlingen er livsvarig, men 1,6 % av pasientene avbryter behandlingen etter 30 uker som følge av alvorlige bivirkninger. Etter uke 30 er det antatt at 2,8 % avslutter behandlingen hvert år som følge av bivirkninger. Modellering av bivirkninger er beskrevet nærmere og diskutert i avsnitt 3.6.2.

Ifølge preparatomtalen skal seponering av behandlingen vurderes hos pasienter som ikke har vist noen respons (f.eks. ingen bedring i symptomer, livskvalitet, treningskapasitet, LVOT-gradient) etter 4-6 måneder på maksimal tolerert dose. I modellen er effekt av behandlingen basert på endring i NYHA-klasse, dette er nærmere beskrevet og diskutert i avsnitt 3.6.1.3. Det er videre antatt at 50 % av pasientene som ikke oppnår en bedring i NYHA-klasse i løpet av de 30 første ukene, likevel fortsetter behandlingen. Dette begrunnes med at pasientene kan oppleve å ha nytte av behandlingen selv om det ikke reflekteres i endret NYHA-klasse. 50 % av pasienter som ikke oppnår bedring i NYHA-klasse etter 30 uker seponerer behandlingen, og dette er modellert som engangstilfelle etter første 30 uker med behandling.

I de tilfellene der pasienten avslutter behandling med mavakamten, gjelder de samme forutsetninger som for pasientene i komparatorarmen, se avsnitt 3.5.2. Det vil si at pasienter som av ulike grunner seponerer mavakamtenbehandlingen, fortsetter med bakgrunnsbehandling bestående av BB/CCB, og kan eskalere til SRT. Pasienter i mavakamtenarmen kan ikke eskalere til SRT uten å ha seponert mavakamten først.

3.4.3 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene mente det kan være rimelig å forvente en bedring i NYHA-klasse allerede etter et par uker med behandling. Ifølge preparatomtalen for mavakamten skal imidlertid pasientene behandles i 4-6 måneder før det vurderes om mavakamten skal seponeres grunnet manglende respons. Dette betyr at pasienter som ikke har effekt vil kunne fortsette med behandlingen i flere måneder til tross for at manglende effekt kan identifiseres tidlig.

I innsendt helseøkonomisk modell antas det at alle pasientene som opplever forbedring i NYHA-klasse, og halvparten av pasientene som ikke opplever forbedring i NYHA-klasse, vil fortsette med mavakamten. Medisinske fagekspertene mener det er rimelig å anta at noen pasienter som ikke oppnår en forbedring i NYHA-klasse, men opplever betydelig symptombedring og/eller kun endring i venstre ventrikkels utløpstrakt (LVOT) gradient (definert som 50 % reduksjon i LVOT gradient eller $LVOT < 50$ mmHg) vil kunne fortsette med behandlingen. BMS oppgir ingen kilde eller begrunnelse for hvorfor de har benyttet akkurat 50 %. Basert på innspillene fra de medisinske fagekspertene, og EXPLORER-HCM studien der gradienten ble halvert hos de fleste pasientene etter 4 uker (se kapittel 3.6.1.1 og Appendiks 7), vurderer DMP at det er rimelig å anta at noen ikke-respondere (definert etter respons på NYHA-klassifisering) vil fortsette

behandlingen, og beholder 50 % i sin hovedanalyse. Som følge av hvordan modellen er satt opp, vil det kun genereres kostnader, ingen helseeffekter, for disse pasientene, noe som er en konservativ antakelse.

I innsendt helseøkonomisk analyse er det lagt til grunn at pasienter som seponerer behandling med mavakamten følger komparatorarmen i modellen (beskrevet i kapittel 3.5.2). Dette er i tråd med EXPLORER-HCM hvor pasientene som seponerte studiemedisinen fortsatte med bakgrunnsbehandlingen de mottok før studiestart. DMP stiller imidlertid spørsmål ved om det i praksis vil være slik at pasienter som ikke oppnår bedring med mavakamten går tilbake til behandling med kun BB/CCB. Det skal allerede før oppstart med mavakamten være avklart at denne behandlingen ikke har tilstrekkelig effekt. I modellen er det mulig å anta at en andel av pasientene som avslutter behandling med mavakamten får septumreduserende terapi (SRT). I hovedanalysen endrer DMP antakelsene rundt dette ved at en tilsvarende andel som årlig eskalerer til SRT i komparatorarmen, får SRT umiddelbart etter avslutning av behandling med mavakamten. IKER går noe ned som følge av denne endringen.

DMPs konklusjon om intervensjon

Basert på studieresultater, samt innspill fra de medisinske fagekspertene, er DMP enig i at en andel pasienter trolig vil fortsette behandlingen med mavakamten til tross for manglende effekt på NYHA-klasse etter 30 uker. DMP beholder BMS sin antakelse om at dette gjelder en andel på 50 % i hovedanalysen, men bemerker at andelen er usikker.

DMP mener det bør være mulig å gå direkte til SRT for de pasientene som av ulike grunner avslutter behandlingen med mavakamten, og endrer modellen i tråd med dette.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I Tabell 8 presenteres karakteristikker ved komparator i den kliniske studien, den helseøkonomiske modellen, og det som ifølge medisinske fagekspert er forventet bruksmåte i norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikker ved komparator. (Kilde: BMS og medisinske fagekspert)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo + BB/CCB	BB/CCB doseres i tråd med anbefalinger i deres respektive preparatomtaler	BB/CCB doseres i tråd med anbefalinger i deres respektive preparatomtaler
Administrasjonsform	Tablett, peroral administrering	Tablett, peroral administrering	Tablett, peroral administrering
Behandlingsvarighet	30 uker	Livslang behandling.	Livslang behandling
Relativ doseintensitet (%)	N/A	N/A	N/A
Samtidig behandling	74 % av pasienter brukte BB, og 13 % brukte CCB. 13 % av pasienter brukte verken BB eller CCB.	Pasientene behandles enten med BB (81,8 %) eller CCB (18.2 %).	Pasienter behandles med enten BB eller CCB. BB er førstevalg.
Påfølgende behandling	N/A Ingen pasienter mottok SRT så lenge studien pågikk.	Etter 30 uker kan pasienter eskalere til SRT. Andel pasienter som eskalere til SRT avhenger av deres NYHA klasse (Tabell 9)	Ved manglende respons og/eller forverring av tilstanden, vurderes SRT.

Forkortelser: BB= betablokkere; CCB= kalsiumantagonister; N/A= ikke aktuelt; SRT= septumreducerende terapi.

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

I innsendt helseøkonomisk modell behandles alle pasienter i komparatorarmen med BB/CCB. Behandlingen pågår uten endringer i 30 uker. Etter uke 30 eskalere en fast andel i hver syklus til behandling med SRT + BB/CCB.

Andelene som eskalere til SRT er innhentet av BMS ved hjelp av kliniske eksperter i Storbritannia. Ekspertene ble spurt om andel av pasientene per NYHA-klasse som i et livstidsperspektiv gjennomgår SRT. De anslo at henholdsvis 0,0 %, 2,0 %, 17,3 % og 2,7 % i NYHA-klasse I-IV vil gjennomgå SRT. Disse ratene ble konvertert til årlige rater ved hjelp av NYHA-klasse-spesifikk forventet levetid (I: 22,64 år; II: 19,45 år, III: 14,96 år; IV: 8,96 år) og inkludert i modellen. Tabell 9 viser andelen av pasientene i modellen som eskalere fra BB/CCB til SRT hvert år.

Tabell 9: Andel pasienter som eskaleres fra BB/CCB monoterapi per år (kilde BMS)

Behandling	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Referanse
Andel pasienter som eskalerte fra BB/CCB monoterapi til SRT (% per år)	0.0	0.10	1.14	0.30	Uttalelser fra britiske eksperter

Ekspertene i Storbritannia ble også spurt om effekt av SRT på NYHA-klasse. Tabell 10 viser overgangssannsynligheter mellom NYHA-klasser for pasienter som mottar SRT i tillegg til BB/CCB.

Tabell 10: Overgangssannsynligheter (%) for pasienter som mottar SRT + BB/CCB (kilde BMS)

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

SRT er modellert som en hendelse, og det er knyttet kostnader og risiko for død til prosedyren. Disse er beskrevet i henholdsvis avsnitt 3.7.3 og 3.6.1.3.2. Modellen legger til rette for nyttetap forbundet med SRT, men dette er utelatt fra grunnanalysen til BMS. Etter gjennomført SRT flyttes pasientene til en post-SRT- tilstand i neste syklus. Her får pasienten igjen behandling med BB/CCB i monoterapi. I post-SRT-tilstanden beholder pasientene den NYHA-klasse de oppnår som følge av prosedyren.

3.5.3 DMPs vurdering

Gjennomgangen av dagens kliniske praksis for behandling av pasienter med oHCM i kapittel 1 viste at BB/CCB er riktig komparator for denne metodevurderingen. I EXPLORER-HCM studien mottok pasientene i komparatorarmen placebo i kombinasjon med BB/CCB. Det samme er lagt til grunn i innsendt helseøkonomisk modell. Følgelig godtar DMP modellering av bakgrunnsbehandling med BB/CCB i innsendt helseøkonomisk modell.

Ettersom forekomst av SRT i BMS sin analyse er basert på uttalelser fra britiske fageksperter, ba DMP de norske fageksperterne vurdere hvorvidt anslagene er representative for norsk klinisk praksis. Basert på tall for forekomst av oHCM, samt antall utførte SRT på Rikshospitalet per år, mener fageksperterne at uttalelsene fra de britiske fageksperterne stemmer ganske bra også for Norge.

DMP vurderer imidlertid at enkelte andre antakelser knyttet til septumreducerende behandling (SRT) i BMS sin analyse er usikre. Basert på data fra Hjerne- og karregisteret (27) antar BMS at markedsandeler for septumablasjon med alkohol og myektomi er henholdsvis 44 % og 56 %. De medisinske fagekspertene DMP har konsultert med oppgir imidlertid at andelen av septumablasjon med alkohol er opp mot 90 % i Norge. DMP har gjort en scenarioanalyse der andelen septumablasjon med alkohol, i tråd med innspillene fra de medisinske fagekspertene, endres til 90 %. Til tross for en vesentlig forskjell i kostnad mellom septumablasjon med alkohol og myektomi, har fordelingen mellom disse lite å si for resultatene av modellen. Dette skyldes trolig at det er snakk om sjeldne hendelser. Følgelig har DMP ikke vurdert fordelingen mellom de to prosedyrene nærmere.

BMS antar at det ikke er behov for gjentatt SRT prosedyre, men viser selv til studier der mellom 4-20 % av de som har gjennomgått SRT må utføre prosedyren på nytt. På grunn av dette har BMS i sin innsending inkludert to scenarioanalyser hvor andel pasienter som gjentar SRT prosedyrer er satt til 4 % og 20 %. Analysene viser at økning av andelen har ubetydelig effekt på IKER.

BMS baserer overgangssannsynligheter mellom NYHA-klasser etter SRT på ekspertuttalelser, og DMP påpeker at dette anses som svak evidens. BMS har også et sett med alternative overgangssannsynligheter basert på en studie av pasienter fra Ukraina (28). IKER i BMS sin analyse reduseres noe dersom den alternative studien legges til grunn i stedet for ekspertstudien fra Storbritannia. Som følge av blant annet begrenset datagrunnlag i studien fra Ukraina, lav gjennomsnittsalder sammenlignet med den norske pasientpopulasjonen, samt tvilsom overførbarhet til norske forhold, vurderer imidlertid BMS denne studien som mindre relevant. DMP er enig i denne vurderingen.

Videre antar BMS at det ikke er bivirkninger som følge av SRT. Det betyr at pasientene i post-SRT-tilstanden har bivirkninger på linje med pasienter som behandles med kun BB/CCB og ikke har gjennomgått SRT. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med uttaler imidlertid at 8-9 % av pasientene som har gjennomgått SRT får behov for permanent pacemaker.

Som følge av at SRT og endringer i antakelser knyttet til dette ser ut til å ha liten betydning for resultatene av analysen av kostnadseffektivitet, velger DMP å beholde BMS sine antakelser på dette området.

DMPs konklusjon om komparator

DMP har identifisert flere usikkerhetsmomenter knyttet til BMS sine antakelser for komparatorarmen. Dette gjelder spesielt antakelser forbundet med SRT. Scenarioanalyser viser imidlertid at endringer i disse faktorene har liten betydning for IKER. Følgelig beholder DMP alle BMS sine antakelser i modelleringen av komparator.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for mavakamten som tilleggsbehandling til betablokkere (BB) eller kalsiumantagonister (CCB) sammenlignet med placebo som tilleggsbehandling til BB eller CCB, er basert på resultater fra EXPLORER-HCM studien. Studiedesign er presentert i kapittel 2, og resultatene for det primære og de sekundære endepunktene presenteres i kapittel 3.6.1 under.

3.6.1 Relativ effekt

Det primære endepunktet i EXPLORER-HCM var designet for å evaluere klinisk betydningsfull behandlingsnytte for symptomatisk oHCM ved å bruke både objektive vurderinger av treningskapasitet (pVO₂ målt med kardiopulmonal belastningsundersøkelse), og subjektive vurderinger av symptombyrde (NYHA-klasse). Det primære endepunktet var definert som forbedring av pVO₂ med $\geq 1,5$ ml/kg/min og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1 (Sammensetting 1) eller en forbedring av pVO₂ med $\geq 3,0$ ml/kg/min og ingen forverring i NYHA-klasse (Sammensetting 2). Resultater for det primære endepunktet samt flere sekundære endepunkter er presentert i tabellen under.

Tabell 11. Resultater for det primære og de sekundære endepunktene i EXPLORER-HCM studien

	Mavakamten (n = 123)	Placebo (n = 128)	Behandlingsforskjell (95% CI) p- verdi
Primært sammensatt endepunkt, n (%)	45 (36,6)	22 (17,2)	19,4 (8,67-30,13) P = 0,0005
Sammensetting 1, n (%)	41 (33)	18 (14)	19,3 (9,0-29,6)
Sammensetting 2, n (%)	29 (24)	14 (11)	12,6 (3,4-21,9)
Både en forbedring av pVO ₂ med $\geq 3,0$ mL/kg/minutt og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1	25 (20,3)	10 (7,8)	12,5 (4,02-21,01)
Sekundære endepunkter			
Forbedring av NYHA-klasse ≥ 1 ved uke 30, antall pasienter (%)	80 (65)	40 (31)	34 % (22- 45) p < 0,001
Endring fra LVOT-topppgradient ved baseline etter trening i uke 30,	-47 (40) n= 117	-10 (30) n= 122	-35,6 (-43,2 to -28,1)

gj. snitt mmHg (SD)			p < 0,0001
Endring fra baseline til uke 30 i pVO ₂ , gj. snitt ml/kg/min (SD)	1,4 (3,1) n= 120	-0,1 (3,0) n= 125	1,4 (0,6-2,1) p = 0,0006
Endring fra baseline til uke 30 i KCCQ-23 CSS, gj.snitt (SD)	13,6 (14,4) n= 92	4,2 (13,9) n= 88	9,1 (5,5-12,7) p < 0,0001
Endring fra baseline til uke 30 i HCMSQ SoB-domeneskår, gj. snitt (SD)	-2,8 (2,7) n= 85	-0,9 (2,4) n= 86	-1,8 (-2,4 to -1,2) p < 0,0001

Primært sammensatt endepunkt: en forbedring av pVO₂ med $\geq 1,5$ ml/kg/min og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1 (**Sammensetting 1**) eller en forbedring av pVO₂ med $\geq 3,0$ ml/kg/min og ingen forverring i NYHA-klasse (**Sammensetting 2**).

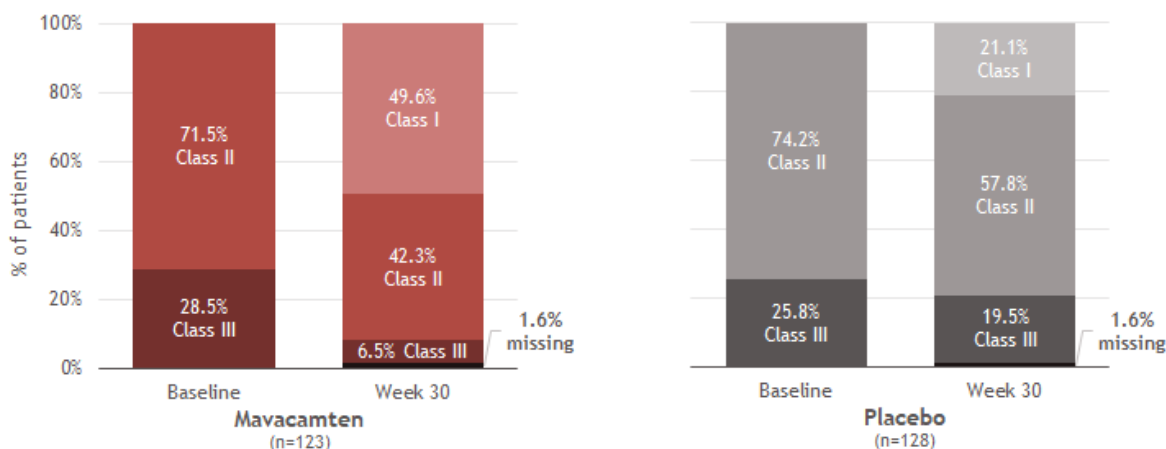
Forkortelser: KCCQ-23 CSS= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. Poengskala varierer fra 0 til 100. Jo høyere skår, jo bedre helsestatus; HCMSQ SoB= Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath. Domeneskår måler frekvensen og alvorlighetsgraden av kortpustethet og varierer fra 0 til 18. Jo lavere skår, jo mindre kortpustethet.

I den helseøkonomiske modellen inngår kun følgende utfallsmål for relativ effekt fra studien: endring i NYHA klasse. I følge BMS skyldes dette manglende cut-off punkter for endringer i pVO₂ dersom det ses i sammenheng med hver enkel NYHA-klasse eller brukes for å differensiere pasienter innen hver NYHA-klasse. I tillegg ble pVO₂ målinger gjennomført kun ved studiestart og ved uke 30. Følgelig vil hovedsakelig resultater på NYHA klasse presenteres og vurderes utfyllende. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert under.

3.6.1.1 Endring i NYHA-klasse

3.6.1.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Slik det fremkommer av Tabell 11, var det 80 pasienter av 123 (65 %) i mavakamtengruppen som hadde forbedring i NYHA-klasse med minst 1, sammenlignet med 40 pasienter av 128 (31 %) i placebogruppen. Ved studieoppstart var det ingen pasienter som hadde NYHA- klasse I (grunnet inklusjonskriterier). Ved uke 30 hadde nesten halvparten av pasientene i mavakamtengruppen (49,6 %) og 21 % av pasienter i placeboarmen NYHA klasse I. Andel pasienter som var i andre NYHA-klasser ved studiestart og uke 30 er vist i Figur 3 under, både for mavakamten og placebo.



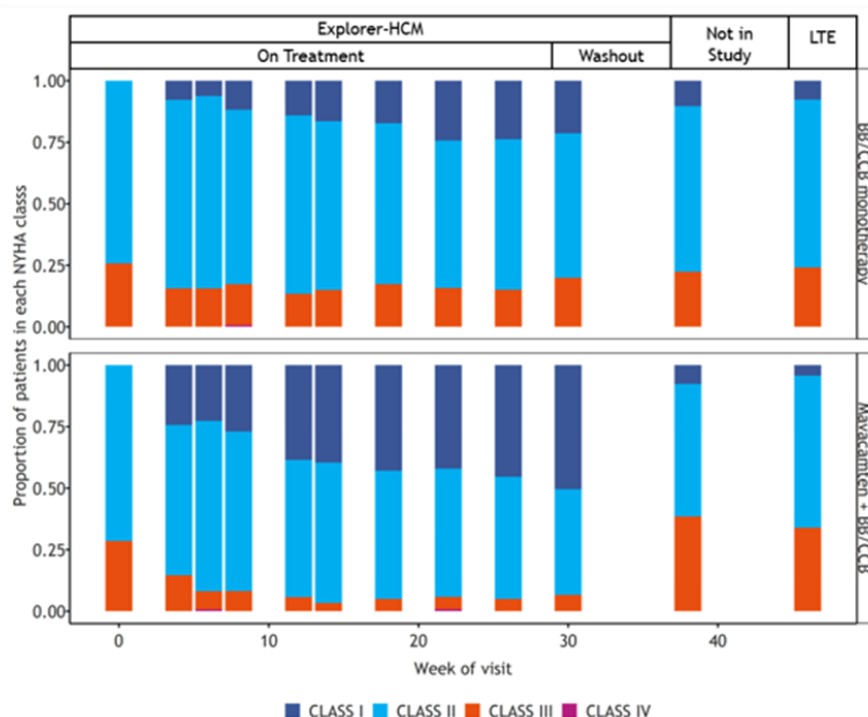
Figur 3. Endring i NYHA klasse fra baseline til uke 30, fordelt etter behandlingsarm.

I mavacamtenarmen ble andel pasienter med NYHA klasse II redusert fra 71,5 % til 42,3 %, andel pasienter med NYHA klasse III fra 28,5 % til 6,5 % ved uke 30 og ved uke 30 hadde 49,6 % pasienter NYHA klasse I. For placeboarmen var det tilsvarende 74,2 % til 57,8 % for NYHA klasse II, 25,8 % til 19,5 % for NYHA klasse III. Det var også en andel i placeboarmen I som oppnådde NYHA klasse I, 21,1 %.

Pasientene kunne fortsette til en langtids åpen, enarmet og doseblindet studie, MAVA-LTE. Studien MAVA-LTE inkluderte også pasienter som fullførte MAVERICK-HCM studie, som inkluderte pasienter med ikke-obstruktiv HCM. Relevant pasientgruppe for metodevurderingen, er pasienter som deltok i *både* EXPLORER-HCM og MAVERICK-HCM omtalt som EXPLORER-LTE kohort.

I EXPLORER-HCM studien mottok pasienter mavacamten frem til uke 30, men ble fulgt opp frem til uke 38. Denne perioden, mellom uke 30 og 38, omtales som wash-out periode hvor pasientene i begge studiearmene fortsatte med standardbehandling (BB/CCB). Mellom uke 38 i EXPLORER-HCM studien og baseline vurdering i EXPLORER-LTE (såkalt uke 46), var pasienter fremdeles blindet og alle fortsatte med standardbehandling bestående av BB/CCB. Gjennomsnittlig antall dager mellom uke 38 i EXPLORER-HCM studien og baseline vurderingen i EXPLORER-LTE var 59,7 (standardavvik 56,1; 3-262 dager).

Feil! Fant ikke referanseskilden. viser endringen av NYHA-klassifordelingen fra studiestart for EXPLORER-HCM frem til baselinevurdering for EXPLORER-LTE per behandlingsarm. Slik figuren viser, øker andel pasienter med høyere NYHA klasser (dvs. forverring) etter seponering av behandlingen. Dette er observert i begge behandlingsarmene, men forskjellen mellom uke 30 og 38 er større i mavacamtenarmen sammenlignet med placebogruppen.



Figur 4. Fordeling av NYHA-klasser ved uke 30 og uke 38 i EXPLORER-HCM studien og ved baseline i EXPLORER-LTE per behandlingsarm i EXPLORER-HCM.

Andel pasienter med høyere NYHA klasser øker etter uke 30 i begge behandlingsarmene, men endringen er størst for mavakamtenarmen.

Variasjon i NYHA-klassedelingen fra studiestart for EXPLORER-HCM frem til baselinevurdering for EXPLORER-LTE er også vist med NYHA klasse som en kontinuerlig variabel (dvs. NYHA I = 1, NYHA II = 2, NYHA III = 3, NYHA IV = 4). Basert på denne er det utarbeidet en graf (Figur 5) som viser den gjennomsnittlige NYHA-klassen ved hvert vurderingstidspunkt, separat for intervensjons- og komparatorarmen. Fra figuren fremgår det at gjennomsnittlig NYHA klasse forbedres i både intervensjons- og komparatorarmen frem til uke 22. Mens trenden til forbedring fortsetter for mavakamtenarmen frem til uke 30, når intervensjonen seponeres, øker gjennomsnittlig NYHA klasse fra uke 22 frem til uke 46 i placeboarmen. NYHA klasse er ikke vist som en kontinuerlig variabel for mavakamtenarmen etter uke 30.

3.6.1.1.2 Implementering av endring i NYHA-klasse i helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen er drevet av overgang mellom NYHA-klasser. Endring i NYHA-klasse var en av komponentene i det sammensatte primære endepunktet i EXPLORER-HCM, og også et separat sekundært endepunkt. BMS skriver at det ikke var mulig å basere modellen på det primære endepunktet i studien blant annet fordi pVO₂ ble målt kun ved oppstart av studien og etter 30 uker. Manglende data for pVO₂ gjorde også at det ikke var mulig å koble mot mortalitet. BMS viser videre til at det ble benyttet en modell basert på NYHA-klasser i metodevurderingen av tafamidis til behandling av transtyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati (30).

I modellering av overgangssannsynligheter skiller modellen mellom effekter på kort og lang sikt. For den første tiden er overgangssannsynlighetene basert på de kliniske studiene av mavakamten. Perioden som er lagt til grunn er ulik for de to armene. I mavakamtenarmen er overgangssannsynlighetene beregnet med utgangspunkt i data for de første 30 ukene i EXPLORER-HCM, mens for komparatorarmen er det lagt til grunn data både for hele EXPLORER-HCM-studiens varighet på 38 uker, og deretter data for de samme pasientene frem til EXPLORER-LTE startet i uke 46. BMS argumenterer for at pasientene i komparatorarmen fikk samme behandling hele perioden, og at alle tilgjengelige data derfor bør benyttes for disse pasientene. De argumenterer også for at det var en placeboeffekt de første 22 ukene som ga en forbedring i komparatorarmen (se Figur 5). Figur 5: Gjennomsnittlig NYHA-klasse ved hvert målepunkt per behandlingsarm (Kilde: BMS).

I hver syklus, basert på målepunktene i studien, kan pasientene gå over til en annen NYHA-klasse. Enkelte pasienter i EXPLORER-HCM gikk glipp av noen av de planlagte evalueringene av NYHA-klasse. For å beregne overgangssannsynlighetene for pasientene som gikk glipp av målepunkter, ble manglende data for NYHA-klassen imputert med den siste tilgjengelige registrering av NYHA-klasse (*last observation carried forward, LOCF*). Appendiks 8 viser antall pasienter med observert og imputert NYHA-klasse ved hvert vurderingstidspunkt per behandlingsarm. BMS har ikke vurdert alternative metoder for imputering som følge av det lave antallet manglende observasjoner.

For langsiktige overgangssannsynligheter, det vil si etter henholdsvis uke 30 for mavakamtenarmen og etter uke 46 for komparator, vil NYHA-klasse kun endres som følge av naturlig sykdomsprogresjon. BMS begrunner denne antakelsen med at fordelingen mellom NYHA-klasser stabiliserer seg mot slutten av EXPLORER-HCM, og at EXPLORER-LTE viste et lignende mønster (Tabell 12). BMS kommenterer imidlertid at resultatene er usikre fordi det kun var 13 pasienter som ble vurdert i uke 108. Antakelser i modellen knyttet til naturlig sykdomsprogresjon presenteres og diskuteres i avsnitt 3.6.1.2.

BMS skriver at det av metodologiske årsaker ikke var mulig å benytte seg av dataene fra EXPLORER-LTE i beregningen av overgangssannsynligheter. Blant annet var EXPLORER-LTE en åpen studie, og mange av pasientene som fikk mavakamten i EXPLORER-LTE var behandlet med

BB/CCB i monoterapi i EXPLORER-HCM. Det var også ulik hyppighet av målepunkter i de to studiene slik at det ikke var mulig å kombinere de to datasettene.

3.6.1.1.3 DMPs vurdering

I den innsendte helseøkonomiske modellen er endring i NYHA-klasse hoveddriver for effekt. Medisinske fageksperter DMP har kontaktet bekrefter at vurdering av NYHA-klasse er godt etablert i norsk klinisk praksis, og at NYHA-klassifisering vil inngå i vurderingen av effekt av behandling med mavakamten. NYHA-klasse må også være vurdert før oppstart med mavakamten ettersom det er presisert i indikasjonen at kun pasienter med NYHA-klasse II og III skal få behandlingen.

Videre utdyper de medisinske fageksperterne at vurderinger av NYHA-klasse som oftest vil suppleres med måling av LVOT gradient. Endring i LVOT gradient inngikk som et sekundært endepunkt i EXPLORER-HCM studien, og resultatene er vist i Appendiks 7. Resultatene viser at behandling med mavakamten gir bedring i LVOT gradient. Behandling med mavakamten forbedret LVOT gradient (definert som LVOT- gradient < 50 mmHg) hos 74 % av pasientene, mens LVOT gradient ble forbedret hos 21 % av pasientene i placeboarmen. Gjennomsnittlig LVOT gradient ble etter 30 uker redusert fra 86 mmHg til 38 mmHg i mavakamtenarmen, og fra 84 mmHg til 73 mmHg i placeboarmen. Klinisk signifikant bedring i LVOT gradient er definert som halvering av LVOT gradienten eller reduksjon av LVOT gradient til under 50 mmHg.

DMP vurderer at resultatene på LVOT gradient og NYHA-klasse ser ut til å være sammenfallende. Dette er også i tråd med innspill fra de medisinske fageksperterne, som påpekte at endring i LVOT gradient som oftest vil gi utslag på symptomer og NYHA-klasse. Følgelig har DMP akseptert modellering av effekt basert på kun endring i NYHA-klasse.

I modelleringen av effekt benytter BMS data fra ulike tidspunkter fra de to studiearmene. For mavakamtenarmen benytter de data for 30 uker behandling, mens de for komparatorarmen benytter data for 46 uker. I studien inkluderte denne 46 ukers perioden en *wash out*-periode, samt en periode hvor pasientene ikke deltok i studien. DMP mener at *wash out*-perioden kan ha påvirket pasientenes oppfatning av funksjonsstatus ettersom de sluttet å ta placebo i denne perioden. Det er med andre ord ikke riktig, som BMS skriver, at pasientene tok den samme behandlingen hele perioden.

Manglende respons etter optimalisert behandling med BB/CCB var ikke et inklusjonskriterium i EXPLORER-HCM. I norsk klinisk praksis vil mavakamten forskrives til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med optimalisert behandling med BB/CCB, og effektestimater i studien kan avvike fra den sanne nytten når mavakamten brukes i norsk klinisk praksis.

Videre kan det at manglende respons ikke var et inklusjonskriterium forklare den store placeboeffekten som ble observert i studien, og som ble påpekt av BMS i deres begrunnelse for å benytte data for ulike perioder for de to armene. Studiedesignet i EXPLORER-HCM, med blinding og randomisering, sørger imidlertid for at denne placeboeffekten er tatt hensyn til i det relative effektestimater. Dette, i kombinasjon med endret behandling i *wash out*-perioden, diskutert

over, gjør at DMP mener det ikke er riktig å benytte data for ulike perioder for de to armene. Som følge av dette benytter DMP derfor data for de 30 første ukene i begge armer i sin hovedanalyse.

BMS antar at fordelingen i NYHA-klasser som ble oppnådd i løpet av uke 30 og uke 46, for henholdsvis mavakamten og komparator, opprettholdes. Dette er en forenklet antagelse som bare delvis støttes av EXPLORER-LTE. Det kan ikke utelukkes at noen pasienter opplever forverring i NYHA-klasse over tid. I modellen er dette i noen grad ivare tatt ved at pasientenes NYHA-klasse øker over tid som følge av naturlig sykdomsprogresjon, se kapittel 3.6.1.2.

Imputeringen av data for NYHA-klasse er potensielt problematisk ettersom det er klart fra Figur 5 at gjennomsnittlig NYHA-klasse økte etter seponering av studiemedisin. Slik sett kan LOCF-tilnærmingen, som forutsetter at den sist observerte NYHA-klassen vedvarer, ha overvurdert effekten i begge armer. Analyse av mønsteret av manglende data (Appendiks 8), viser imidlertid at mangel på data hovedsakelig er ikke-monotonisk, det vil si at pasienter som ikke vurderes en uke, kommer tilbake den neste. Følgelig forventes det ikke at effekten av LOCF-imputasjon vil påvirke resultatene i særlig grad.

DMPs konklusjon om framskrivning av NYHA-klasse

DMP gjør ingen endring i modelleringen av effekt basert på endringer i NYHA-klasser i den økonomiske modellen, men beregner de kortsiktige overgangssannsynlighetene basert på data for samme tidsperiode i begge armer, dvs. de første 30 ukene i EXPLORER-HCM. NYHA-klassen oppnådd i uke 30 opprettholdes i hele modellens tidshorisont, med unntak av forverringen som skjer som følge av naturlig sykdomsprogresjon (se avsnitt 3.6.1.2).

3.6.1.2 Naturlig sykdomsprogresjon

3.6.1.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon og implementering i helseøkonomisk modell

Etter uke 30/46 er det kun det BMS kaller «naturlig sykdomsprogresjon» som gjør at helsetilstanden endres. Naturlig sykdomsprogresjon innebærer at pasientenes NYHA-klasse øker med varighet av sykdommen og økende alder. BMS identifiserte ingen relevante studier gjennom systematiske litteratursøk, men gjennom mer målrettede litteratursøk identifiserte de en studie av Maron og medarbeidere fra USA og Italia (31) som ble benyttet som basis for antakelser om naturlig progresjon i den helseøkonomiske modellen. Studien fulgte 573 pasienter med obstruktiv og ikke-obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati ved to sentre i USA og ett senter i Italia i 6,5 år (median), og målte andelen pasienter som gikk fra NYHA-klasse I eller II til NYHA-klasse III eller IV. Blant de 220 pasientene med anstrengelsesutløst obstruksjon og 104 pasientene med hvileobstruksjon, var det henholdsvis 3,2 % og 7,4 % som progredierte til NYHA-klasse III eller IV per år. Basert på dette beregnet BMS at gjennomsnittlig 4,55 % av pasientene hvert år progredierer til en høyere NYHA-klasse. Denne andelen benyttes i modellen for hver av NYHA-klassene, og i hele modellens tidshorisont.

Videre legger BMS til grunn at behandling med mavakamten forsinket den naturlige progresjonen av sykdommen. De legger til grunn den relative forskjellen i andel som ikke oppnådde forbedring i NYHA-klasse etter 30 uker i EXPLORER-HCM. Relativ forskjell var 50,85 %. Basert på dette legger BMS til grunn i modellen en årlig progresjonsrate for pasienter som behandles med mavakamten, det vil si andel pasienter som forverrer sin NYHA-klasse hvert år, på 2,31 %.

3.6.1.2.2 DMPs vurdering

En utfordring med studien til Maron og medarbeidere (31) er at den er gjort på vesentlig yngre og friskere pasienter enn de som er aktuelle for behandling med mavakamten i Norge. Pasientene med anstrengelsesutløst obstruksjon i studien til Maron og medarbeidere var i gjennomsnitt 44 år, mens pasientene med hvileobstruksjon var i gjennomsnitt 46 år. Dette er vesentlig lavere enn gjennomsnittsalderen i EXPLORER-HCM på 59 år. Maron og medarbeidere inkluderte pasienter i NYHA-klasse I og II, med overvekt av klasse I, mens i EXPLORER-HCM begrenset inklusjonskriteriene til klasse II eller III. Videre var rundt halvparten av deltakerne i studien til Maron og medarbeidere behandlet med BB/CCB, mens i norsk klinisk praksis vil alle behandles med BB/CCB. Følgelig kan vi ikke vite om progresjonsratene som ble observert i studien til Maron og medarbeidere er representative for de norske oHCM-pasientene som er aktuelle for behandling med mavakamten. oHCM er en progressiv tilstand som vil utvikle seg, og kreve oppfølging og behandling så lenge pasienten lever. Dette bekreftes av de kliniske fagekspertene DMP har vært i kontakt med under saksbehandlingen. På bakgrunn av dette, og av mangel på anslag som er mer relevante for den aktuelle pasientpopulasjonen, lar DMP studien til Maron og medarbeidere ligge til grunn for naturlig sykdomsutvikling. Betydningen av usikkerheten knyttet til progresjonsrate undersøkes i en scenarioranalyse der progresjonsraten settes opp til 7,4 %, som var resultatene for pasienter med hvileobstruksjon i studien til Maron og medarbeidere (31).

DMP mener imidlertid at det ikke er sannsynliggjort at mavakamten vil forsinke naturlig sykdomsprogresjon etter 30 uker, slik BMS antar. Ulike progresjonsrater for gruppene med og uten behandling med mavakamten innebærer at forskjellen mellom de to gruppene vil fortsette å øke med tiden, i hele modellens varighet. De kliniske fagekspertene uttaler at langtidseffekten er usikker, selv om korttidsdata er lovende. Det er uvisst om behandling med mavakamten gjør noe permanent med gradient og sykdomsprogresjon, og om eventuelle kompensasjonsmekanismer vil slå inn etter hvert. De ønsker seg mer data på mavakamten, og aller helst på harde endepunkter som plutselig død eller hjerteinfarkt. På bakgrunn av dette legger DMP i sin hovedanalyse til grunn at naturlig sykdomsprogresjon etter uke 30 er den samme for pasienter både med og uten mavakamten. Pasientgruppen som får mavakamten vil likevel fortsatt ha en mernytte av behandlingen i form av at de beholder fortrinnet de opparbeidet seg i løpet av de 30 første ukene med behandling.

DMPs konklusjon om framskrivning av naturlig sykdomsprogresjon

DMP endrer ikke BMS sin modellering av naturlig sykdomsprogresjon etter uke 30, men legger til grunn at progresjonsraten vil være den samme i begge behandlingsgruppene. Usikkerhet rundt progresjonsraten undersøkes i scenarioanalyser, se avsnitt 4.1.3.

3.6.1.3 Mortalitet*3.6.1.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon*

I EXPLORER-HCM studien ble det rapportert ett dødsfall (i placeboarmen). Ved datakutt den 31. august 2021 ble det rapportert 3 dødsfall i EXPLORER-LTE-kohorten til MAVE-LTE (26).

3.6.1.3.2 Implementering av mortalitet i helseøkonomisk modell

For å estimere bakgrunns mortalitet hentet BMS rater for årsaksuavhengig død for den generelle befolkningen fra nasjonale overlevelsestabeller fra Statistisk sentralbyrå, Statistikkbanken 2021 (32). Videre ble det lagt til grunn at pasienter med NYHA klasse I hadde overlevelse tilsvarende den generelle befolkningen (hazard ratio, HR =1). Pasienter i høyere NYHA-klasser hadde imidlertid økt dødelighet (HR > 1). Input data for økt dødelighet for pasientene i høyere NYHA-klasser sammenlignet med generell befolkning og pasienter med NYHA klasse I, ble hentet fra to ulike studier:

Wang et al. (25) analyserte dødelighet hos 4 631 amerikanske voksne pasienter med oHCM (NYHA klasse I: 23,9 %; II: 38,8 %; III: 32,4 %; IV: 5,0 %). Denne studien ga HR-estimer for dødelighet av alle årsaker justert etter alder, kjønn og rase. Gjennomsnittlig alder var 59 år ved første observert diagnose, 47 % av deltakerne var kvinner, og 77 % av pasientpopulasjonen var hvite.

SHaRe-registeret er et internasjonalt register som inneholder longitudinelle data over kliniske egenskaper og utfallsmål for 7 964 HCM-pasienter per mars 2019 (24). Av disse pasientene var 2 495 voksne (18 år eller eldre) med minst en sikker NYHA-vurdering (NYHA I: 38 %, II: 41 %, III-IV: 21 %) og 3 238 (40,7 %) hadde oHCM definert som LVOT > 30 mmHg eller gjennomgått SRT. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene var 52 år, 42 % var kvinner og 89 % av pasientpopulasjonen var hvite. Basert på disse dataene ble risikoen for dødelighet av alle årsaker ved 1 års oppfølging beregnet for NYHA klasse I, II og III-IV, henholdsvis. En justert analyse (dvs. justert for alder ved diagnose, kjønn, rase, familiehistorie, LVOT ved hvile, LVEF og maksimal ventrikelveggtykkelse) ved bruk av multivariat analyse rapporterte HR per NYHA klasse.

I BMS sin grunnanalyse ble HR fra Wang et al. brukt på grunn av høyere antall deltakere, samt mulighet til å skille dødelighetsdata for NYHA klasse III- og IV-pasienter. Bruk av estimatene fra SHaRe-registeret var tilgjengelig som scenarioanalyse.

Tabell 13: Hazard ratios for hver NYHA klasse sammenlignet med NYHA I

NYHA klasse	HR (95% KI) fra Wang et al. (base case)	HR (95% KI) fra SHaRe (scenario)
I	Referanseklasse; for årsaksuavhengig død; HR, 1.00	
II vs. I	1,80 (1,40-2,32)	1,48 (0,829-2,64)
III vs. I	4,12 (3,24-5,25)	3,17 (1,70-5,92) ^a
IV vs. I	10,90 (8,28-14,4)	

KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; NYHA = New York Heart Association.

^aSammensatt NYHA klasse III-IV HR anvendt separat på klasse III og IV.

I tillegg til NYHA-baserte dødelighetsrater, inkluderte modellen SRTs effekt på dødelighet ved å legge til engangsdødelighet på 1,2 % til SRT-tilstanden. Estimater er et vektet gjennomsnitt mellom en kortsiktig dødelighetsrisiko på 1,12 % og 1,27 % hos pasienter som får henholdsvis alkoholablasjonsbehandling og myektomi, som rapportert av Bytyci et al., 2020 (33).

3.6.1.3.3 DMPs vurdering

I den økonomiske modellen beveger pasientene seg mellom de ulike NYHA-klassene, og de høyere NYHA-klassene er knyttet til høyere dødelighet (uttrykt som HR for hhv. NYHA klasse II, III og IV vs. NYHA klasse I). Behandlingen påvirker derfor pasienters overlevelse indirekte, og virkning på dødelighet er proporsjonal med mavakamtens effekt på NYHA-klasserforbedring. Dette er problematisk ettersom overlevelse ikke er undersøkt i det kliniske programmet og det foreløpig ikke er bevis for at behandlinger som reduserer symptomene på oHCM gir noen overlevelsesgevinst.

For at NYHA-klassen skal være et surrogatendepunkt for dødelighet, må den ligge i den eneste kausale sammenhengen for sykdomsprosessen og bør derfor fullstendig fange intervensjonens effekt på endelig utfall. Selv om behandlingseffekt er observert på surrogatendepunktet, kan det likevel gi misvisende informasjon om størrelsen på effekten av behandlingen på dødelighet (34). For å fastslå at et surrogatendepunkt er gyldig, må det være biologisk plausibelt (evidensnivå 3, lavest), det må være en konsistent assosiasjon mellom surrogat- og endelig utfall på individuelt pasientnivå (evidensnivå 2), og behandlingseffekten på surrogatendepunkt må tilsvare behandlingseffekten på endelig utfall (evidensnivå 1, høyest) (34).

BMS har utført en studie for å vurdere assosiasjonene mellom NYHA-klasse og flere CV-utfall blant amerikanske pasienter med oHCM, ved å ta hensyn til potensielle endringer i NYHA-klasse over tid (25). DMP erkjenner at dette var en stor studie (4 631 kvalifiserte pasienter) i en relevant pasientpopulasjon. Pasientkarakteristikker på den tidligste datoen for HCM-diagnose var på linje med EXPLORER-HCM når det gjelder alder og kjønn. Pasienter i den amerikanske databasen så

imidlertid ut til å ha alvorlig sykdomshistorikk, da 46,2 % av pasientene hadde atrieflimmer eller -flutter (i motsetning til 10-18 % av pasientene i EXPLORER-HCM), 17,9 % hadde en historie med slag eller TIA («drypp»), 30,3 % hadde en historie med hjerteinfarkt, 61,5 % hadde hjertesvikt, og 12,7 % hadde en historie med dyp venetrombose/lungeemboli. I tillegg hadde 15,7 % av pasientene gjennomgått SRT (i motsetning til 6-9 % i EXPLORER-HCM), 26,7 % brukte en implanterbar hjertestarter (i motsetning til 22-23 % i EXPLORER-HCM), og 33,9 % hadde pacemaker/kardial resynkroniseringsterapi ved baseline. Forfatterne selv skriver at seleksjonsskjevhet var mulig, siden det er mer sannsynlig at vurdering av NYHA-klasse blir gjort hos pasienter med hjertesvikt. Som sådan kan det hende at resultatene i studiepopulasjonen ikke kan generaliseres til alle pasienter med oHCM i klinisk praksis. Median oppfølgingstid på 3,48 år (spredning: 0,00 til 14,47 år) virker lang, men det spørres om den fanger opp effekten på overlevelse tilstrekkelig. Med 861/4 631 dødsfall i oppfølgingen, anses sensurraten på 81,4 % som høy. 1-års sannsynligheten for dødelighet var 1,9 %, 4,2 %, 11,4 % og 26,4 % for henholdsvis NYHA klasse I, II, III og IV.

Resultater fra en alternativ SHaRE-analyse, et internasjonalt register som representerer pasienter fra 10 HCM-sentre, gir mye lavere estimater av 1-års sannsynlighet for dødelighet av alle årsaker per NYHA-klasse blant oHCM-pasienter (0,4 % for pasienter i NYHA klasse I på indeksdatoen, 0,9 % for NYHA klasse II og 3,6 % for samlet NYHA klasse III og IV), muligens på grunn av forskjeller i pasientdemografi, kliniske egenskaper og sensureringsregler. Sammenlignet med Wang-studien inkluderte SHaRE en yngre populasjon (gjennomsnittsalder ved indeks 52 mot 58 år), med lavere kvinneandel (42 % mot 47 %) og større andel hvite (89 % vs 77 %). Sykehistorie ble ikke rapportert, noe som anses som en stor begrensning. Studieperioden ble definert som tidsintervallet mellom indeksdatoen (første besøk med en sikker NYHA-vurdering) til siste oppfølging eller SRT. Med andre ord ble de med SRT sensurert i analysen. I den økonomiske modellen behandles SRT som en egen tilstand med engangsdødelighet. I den forstand ville HR-ene hentet fra SHaRE være mer på linje med modellstrukturen. Etter SRT kan pasienter imidlertid fortsatt bevege seg mellom NYHA-klasser som er knyttet til ulike antakelser om overlevelse. I den forstand ville Wang-studien, som ikke ser ut til å sensurere for SRT, være mer passende. Svært få pasienter i modellen går imidlertid over til SRT-tilstand (se avsnitt 3.5.2, Tabell 9). Maksimal oppfølgingstid i SHaRE var ca. 40 år, noe som er mye lengre enn i Wang-studien. Fortsatt ble bare 216/2495 dødsfall rapportert, noe som resulterte i en sensureringsrate på 91 %, sannsynligvis på grunn av en høy SRT-rate.

Samlet sett har begge studiene alvorlige begrensninger inkludert en mulig seleksjonsskjevhet (Wang et al), begrenset informasjon om pasientkarakteristikker (SHaRE) eller høye sensurrater. DMP er enig i at det er plausibelt at det er en sammenheng mellom NYHA-klasse og dødelighet, men estimatene er ikke konsistente og ser ut til å være drevet av forskjeller i pasientkarakteristikker. Denne variasjonen i estimatene er av stor bekymring. I tillegg er ikke NYHA-klasse et gyldig surrogat for overlevelse (dvs. den har ikke vist seg å være en kausal sammenheng), og derfor er det ikke vist at en behandlingseffekt av mavakamten på forbedring av NYHA-klasse er proporsjonal med effekt på overlevelse.

DMP har identifisert ytterligere en artikkel som beskrev effekten av NYHA-klasse på dødelighet i oHCM. En svensk studie med 251 oHCM-pasienter viste at hasarden for sykdomsrelatert død som registrert ved siste oppfølging (gjennomsnittlig oppfølging på 14,4 år) var 2,33 ganger høyere hos de med NYHA-klasse \geq III vs. \leq II (35). De oppdaterte resultatene (gjennomsnittlig oppfølging på 18,1 år) viste en HR=2,98 for sykdomsrelatert dødelighet innen de neste 5 årene (36). Resultatene fra denne studien kan tyde på at resultatene fra Wang et al. er høye. Videre mente medisinske fageksperter kontaktet av DMP at resultatene fra SHaRE er mest representative for norsk klinisk praksis. Følgelig har DMP endret fra Wang et al. til SHaRE i sin hovedanalyse. Endringen gjør at IKER øker. Det er grunn til å føye til at den reelle HR i den aktuelle pasientpopulasjonen forblir ukjent, og kan være både lavere og høyere. DMP gjør en scenarioanalyse der Wang et al. legges til grunn.

Til slutt antas 1,2 % pasienter som går over til SRT å dø i modellen. Denne antakelsen er basert på 30-dagers dødelighet etter prosedyren som beregnet i en metaanalyse basert på 20 studier (4547 oHCM-pasienter). Å legge til dødelighet for SRT kan betraktes som dobbelttelling, men gitt at denne dødeligheten er liten, vil det neppe påvirke resultatene, og dessuten delvis kompensere for mangelen på økt dødelighet for NYHA klasse I, aksepteres det.

DMPs konklusjon om framskrivning av mortalitet

NYHA-klasse er ikke etablert som et surrogatendepunkt for dødelighet, og den impliserte effekten av mavakamten på overlevelse forblir uvalidert. Basert på resultatene fra Wang- og SHaRE-studiene er imidlertid DMP enig i at det er plausibelt å anta en sammenheng mellom NYHA-klasse og dødelighet. De rapporterte HR-ene i de to studiene er ikke konsistente. HR i den aktuelle pasientpopulasjonen forblir ukjent, og kan være både høyere og lavere. Etter innspill fra de medisinske fageksperter velger DMP å legge SHaRE-studien til grunn. Som følge av stor usikkerhet rundt verdien av HR-ene gjør DMP en scenarioanalyse med Wang et al., se avsnitt 4.1.3. Scenarioanalysen viser at denne sammenhengen er av relativt stor betydning for resultatet. DMP beholder BMS sin antakelse om engangsdødelighet på 1,2 % forbundet med SRT.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

3.6.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I innsendt dokumentasjon har BMS levert en oversikt over vanlige bivirkninger, herunder definert som hendelser som har oppstått hos minst 5 % av pasientene i en behandlingsarm. Bivirkninger fra EXPLORER-HCM er presentert med antall hendelser innen hver kategori, se Tabell 14.

Tabell 14. Oversikt over de vanligste bivirkningene i EXPLORER-HCM (observert hos minst 5 % av pasienter i en behandlingsarm).
Kilde: BMS

Hendelse	Mavakamten (n= 123)		Placebo (n= 128)	
	Alle grader	Grad over 3	Alle grader	Grad over 3
Minst 1 bivirkning	108 (87,8)	12 (9,8)	104 (81,3)	14 (10,9)
Svimmelhet	26 (21,1)	1 (0,8)	17 (13,3)	0
Fatigue	7 (5,7)	0	7 (5,5)	0
Nasofaryngitt	15 (12,2)	0	19 (14,8)	0
Hodepine	15 (12,2)	0	10 (7,8)	0
Dyspne	18 (14,6)	0	13 (10,2)	0
Atrieflimmer	10 (8,1)	3 (2,4)	10 (7,8)	4 (3,1)
Hypertensjon	6 (4,9)	0	4 (3,1)	0
Øvre luftveisinfeksjon	10 (8,1)	0	6 (4,7)	0
Ryggsmarter	10 (8,1)	0	8 (6,3)	0
Hjertebank	7 (5,7)	0	10 (7,8)	0
Hoste	10 (8,1)	0	4 (3,1)	0
Kvalme	4 (3,3)	0	4 (3,1)	0
Perifert ødem	6 (4,9)	0	3 (2,3)	0
Smerter i ekstremiteter	2 (1,6)	0	3 (2,3)	0
Diare	5 (4,1)	0	7 (5,5)	0
Urinveisinfeksjon	6 (4,9)	0	5 (3,9)	1 (0,8)
Artralgi	7 (5,7)	0	2 (1,6)	0
Fall	5 (4,1)	0	3 (2,3)	0
Obstipasjon	2 (1,6)	0	2 (1,6)	0
Ventrikkeltakykardi	2 (1,6)	0	2 (1,6)	1 (0,8)

På grunn av alvorlige uønskede hendelser var det i mavakamtenarmen i EXPLORER- HCM studien 2 pasienter (1,6 %) som ikke fullførte studien, 2 pasienter (1,6 %) som seponerte behandlingen

permanent og 3 pasienter (2,4 %) som endret behandlingen. Tilsvarende var det i placeboarmen kun 1 pasient (0,8 %) som ikke fullførte studien pga. uønskede hendelser, og 6 pasienter (4,7 %) som endret behandlingen. I placeboarmen var det ingen pasienter som permanent seponerte behandlingen grunnet uønskede hendelser.

3.6.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra EXPLORER-HCM. Kun alvorlige, uønskede hendelser, relatert til behandlingen, er inkludert, andre uønskede hendelser er utelatt. Sannsynligheten for bivirkninger etter 30 uker fra studien ble konvertert til rater for 4 uker. Plutselig død fra studien ble utelatt i modellen for å unngå dobbelttelling ettersom det er knyttet risiko for død til de ulike NYHA-klassene, beskrevet og drøftet i kapittel 3.6.1.3. Tabell 15 viser hvilke bivirkninger som er inkludert i modellen, og forekomsten av disse.

Tabell 15: Forekomst av uønskede hendelser inkludert i modellen. Kilde: BMS

Uønsket hendelse	Intervensjonsarm: mavakamten + BB/CCB (%)		Komparatorarm: BB/CCB monoterapi (%)		Etter SRT: BB/CCB monoterapi (%)
	n	4 ukers rate	n	4 ukers rate	
Synkope	2 (1,6)	0,22	1 (0,8)	0,10	0,10
Transitorisk iskemisk anfall	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Kongestiv hjertesvikt	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Viral gastroenteritt	0 (0,0)	0,00	1 (0,8)	0,10	0,10
Urinveisinfeksjon	0 (0,0)	0,00	2 (1,6)	0,21	0,21
Referanse	EXPLORER-HCM		EXPLORER-HCM		Antar tilsvarende som for BB/CCB monoterapi

Kostnader som følge av uønskede hendelser er presentert i Kap. 3.7.5. BMS har ikke inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i avsnitt 3.6.3.

De første 30 ukene er det ingen endring i behandling, men ved slutten av uke 30 avslutter 1,6 % av pasientene behandlingen som følge av alvorlige bivirkninger. Dette er basert på EXPLORER-HCM, hvor 1,6 % av pasientene avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger innen 30 uker. Den samme seponeringsraten er antatt videre, slik at etter uke 30 er det 2,8 % av pasientene som avslutter behandling med mavakamten hvert år som følge av alvorlige bivirkninger. Den samme seponeringsraten gjelder uavhengig av NYHA-klasse.

3.6.2.3 DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til mavakamten er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

De medisinske fagekspertene anser mavakamten som et trygt legemiddel, men understreker at det er behov for langtidsdata.

BMS har kun inkludert bivirkninger som er klassifisert som behandlingsrelaterte og alvorlige. På denne måten utelukkes en rekke bivirkninger observert i den kliniske studien fra modellen, og det fremstår som litt tilfeldig hvilke bivirkninger som er inkludert. For eksempel var forekomsten av urinveisinfeksjoner totalt sett høyere i mavakamtenarmen, men det var kun i komparatorarmen at det var én observasjon som ble klassifisert som behandlingsrelatert og alvorlig, og som dermed blir inkludert i modellen. Videre mener DMP at det virker urimelig med en lavere forekomst av bivirkninger i intervensjonsarmen, der det er lagt til et legemiddel, sammenlignet med komparatorarmen. Forekomsten av bivirkninger observert i studien blir antatt å være den samme i hele modellens tidshorisont. Dette er ikke plausibelt gitt at bivirkninger som regel oppstår i starten av behandlingen. Som følge av usikkerheten knyttet til bivirkningene, velger DMP å ekskludere bivirkninger fra sin hovedanalyse.

Videre er det i den helseøkonomiske modellen lagt til grunn at 1,6 % av pasientene i mavakamtenarmen seponerer behandlingen ved uke 30 som følge av bivirkninger. Andelen er basert på observasjoner i EXPLORER-HCM studien. DMP mener det er rimelig å legge til grunn seponeringsraten som er observert i studien, men bemerker at noen pasienter vil seponere behandlingen før uke 30 dersom bivirkninger oppstår tidlig. Det er også lagt til grunn at 2,8 % av pasientene hvert år vil seponere behandlingen grunnet bivirkninger, også etter uke 30. En årlig seponeringsrate på 2,8 % er basert på seponeringsraten i løpet av 30 uker i EXPLORER-HCM studien på 1,6 %. DMP mener det er lite plausibelt at en fast andel pasienter hvert år vil seponere behandlingen grunnet bivirkninger, da bivirkninger som oftest oppstår i starten når en behandling introduseres for første gang. En viss årlig seponeringsrate er likevel plausibelt, og DMP endrer derfor ikke på BMS sine antakelser om seponeringsrate.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP ekskluderer bivirkninger fra sin hovedanalyse fordi utvalget av bivirkninger BMS har lagt til grunn fremstår som lite plausibelt. Den årlige seponeringsraten som BMS har lagt til grunn, beholdes av DMP.

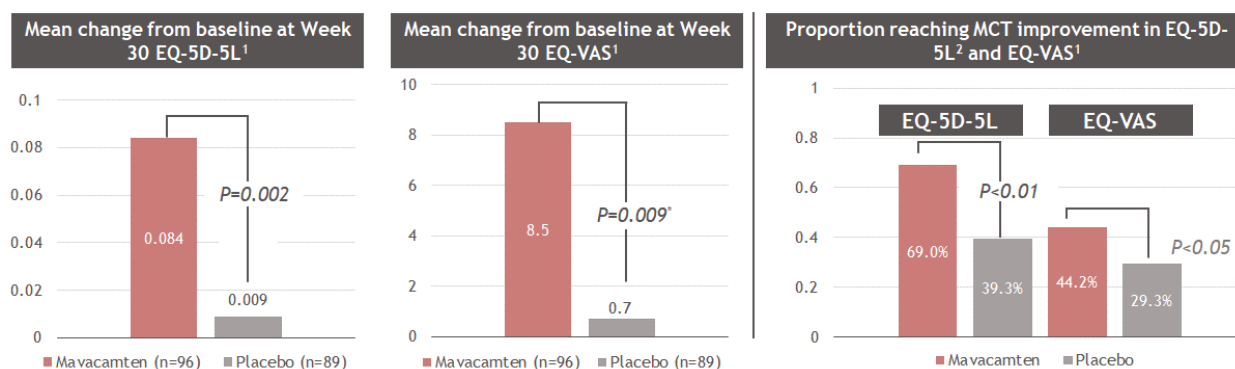
3.6.3 Livskvalitet

3.6.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BMS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3 -

Dokumentasjon av livskvalitet. Det ble samlet inn data på helserelatert livskvalitet med flere spørreskjema i EXPLORER-HCM. Disse var de sykdomsspesifikke spørreskjemaene Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-23 CSS) og Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of breath (HCMSQ SoB) domene-poeng og det generiske spørreskjemaet EQ-5D-5L og EQ VAS.

EQ-5D-5L og EQ VAS inngikk som en del av eksplorative endepunkter (dvs. beskrivende, ikke inferensielle). Pasienter som mottok mavacamten forbedret EQ-5D-5L-indeks-skåren og EQ VAS-skåren signifikant fra baseline til uke 30, sammenlignet med placebo (Figur 6). Flere pasienter behandlet med mavacamten enn med placebo hadde minst en meningsfull endringsterskel ($1/2$ SD av basisverdien) forbedring i EQ-5D-5L indeksskåre (69 % vs. 39 %) og i EQ VAS-skåre (44 % vs. 29 %). En justert forskjell i EQ-5D-5L nytten var 0,073 mellom armene ved 30 uker (37).



Figur 6. Endring i EQ-5D-5L og EQ VAS fra baseline til uke 30 (38)

KCCQ-23 CSS og HCMSQ SoB domene-poeng inngikk som en del av sekundære endepunkter for studien og viste en statistisk signifikant forskjell mellom armene. En større andel av pasientene i mavacamten-gruppen, sammenlignet med placebo, oppnådde en klinisk meningsfull forbedring på ≥ 10 poeng fra baseline til uke 30 i KCCQ-23 CSS (henholdsvis 53,9 % mot 33,8 %). Tilsvarende oppnådde en større andel av pasientene som tok mavacamten, sammenlignet med placebo, en klinisk meningsfull forbedring (reduksjon) på $\geq 2,5$ poeng mellom baseline og uke 30 i HCMSQ SoB-domenepoengsummen (50,0 % mot 21,3 %). Ved uke 38, etter 8 ukers wash-out periode, hadde både gjennomsnittlig KCCQ-23 CSS og HCMSQ SoB returnert til baseline-verdiene for mavacamten-gruppen, mens de små økningene fra baseline sett i placebogruppen ble opprettholdt.

3.6.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

EQ-5D-5L data fra EXPLORER-HCM ble analysert ved hjelp av lineære *mixed effects*-modeller for å estimere nytteverdier for helsetilstandene i den økonomiske modellen. Bare NYHA-klasse var statistisk signifikant og ble inkludert i *mixed effects*-modellen. Pasientene har lavere nytteverdi jo dårligere NYHA-klasse. Ved å knytte ulike nytteverdier til NYHA-klasse (i motsetning til behandlingsarmen), estimerer den økonomiske modellen indirekte ulike totale nytteverdier per arm.

BMS analyserte manglende data og konkluderte med at det ikke var statistisk signifikante forskjeller i pasientkarakteristika mellom pasientene som gjennomførte alle målinger og de som manglet målinger. Som følge av få pasienter var det ikke mulig å estimere nytteverdi for NYHA-klasse IV, og BMS har antatt lik nytteverdi for NYHA-klasse III og IV.

EQ-5D-5L dataene ble konvertert til EQ-5D-3L ved å benytte metoden beskrevet av Hernández-Alava og Pudney (39). I tråd med DMPs retningslinjer (40) brukes den britiske befolkningsbaserte EQ-5D-3L tariffen. Livskvalitetsvektene er også aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer. Det er lagt til rette for behandlingsspesifikke nyttevekter i den helseøkonomiske modellen, men nyttevektene som benyttes i BMS sin grunnanalyse er universelle, det vil si uavhengige av hvilken behandling pasienten får.

Tabell 16 viser nyttevektene som er inkludert i den økonomiske modellen.

Tabell 16: Nyttverdier benyttet i den helseøkonomiske modellen. Kilde: BMS.

Helsetilstand	Nytteverdi	Kilde
NYHA I	0,92	Analyser av data fra EXPLORER-HCM - BMS data on file (41)
NYHA II	0,84	
NYHA III	0,71	
NYHA IV	0,71	Antatt å tilsvare NYHA-klasse III

Det er antatt at nyttetap som følge av bivirkninger er inkludert i nyttevektene for hver NYHA-klasse, og det er følgelig ikke inkludert nyttetap til de ulike bivirkningene som kan oppstå som følge av behandlingen. Modellen legger til rette for nyttetap som følge av SRT, både som følge av prosedyrene og langsiktig nyttetap for pasienter i post-SRT-tilstanden, men i BMS sin grunnanalyse er dette ikke inkludert.

BMS har også utført et litteratursøk for å identifisere publikasjoner som rapporterer nyttevekter per NYHA-klasse, men de identifiserte ingen relevante publikasjoner. Litteratursøket er nærmere beskrevet i Appendiks 1.

3.6.3.3 DMPs vurdering

DMP mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra EXPLORER-HCM studien, dette er den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffer er også i tråd med DMPs retningslinjer (40). EXPLORER-HCM er i tillegg en blindet studie, og dette reduserer risiko for skjevhet i de pasientrapporterte utfallsmålene.

Livskvalitet ble målt i EXPLORER-HCM gjennom sykdomsspesifikk KCCQ under inferensiell testing og viste en statistisk signifikant forskjell mellom armene, noe som er en styrke. Viktigere var det en effekt innenfor hvert KCCQ-domene (total symptomscore, fysisk begrensningsscore, sosial begrensningsscore og QoL-score) som viser robustheten til hovedresultatet. Det ble også observert forbedringer i EQ-5D-5L og EQ VAS, selv om disse var eksplorative endepunkter. Ved 30 uker var det en justert forskjell på 0,073 i EQ-5D-indeksverdien. DMP mener derfor at en modellert forskjell i totale nyttevekter mellom mavakamten og komparatoren er plausibelt.

Responderratene på EQ-5D-spørreskjemaet var like på tvers av armene og var høye (>80 % av pasientene) ved hvert besøk fra baseline opp til uke 30, hvorefter de sank til omtrent 65 %. BMS utførte ytterligere analyser per arm som viser ubetydelig forskjell i nytteverdier mellom de som svarte og de som hadde minst ett manglende svar. Det var også minimale forskjeller i pasientkarakteristikker som alder og BMI, men en høyere andel kvinner svarte ikke på spørreskjemaet i mavakamten-armen. Samlet sett bedømmer DMP at responskjevheten var minimal mellom armene.

Forskjellen i nyttevekter mellom behandlingsarmene er i modellen drevet indirekte av effekten mavakamten har på NYHA-klassen. DMP har tidligere akseptert en slik tilnærming i metodevurdering av Vyndaqel til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM) (30). BMS har brukt en lineær mixed effektmodell for å utlede nytteverdier per NYHA-klasse, en modell som generelt er passende for longitudinelle data. DMP fant imidlertid en lignende publisert analyse av QoL-data fra EXPLORER-HCM som var basert på en *generalized estimating equation* (GEE) modell i stedet (37). DMP ba om en begrunnelse for den valgte *random intercept* modellen. BMS forklarte at forskjellige modeller ble testet, inkludert en *random slope* modell, og at de vurderte ytterligere 10 variabler, men de var ikke signifikante. Den beste modellen (*random intercept* lineær mixed effektmodell med NYHA-klasse som eneste variabel) ble valgt basert på den laveste AIC (*Akaike information criteria*). DMP er enig i modellvalgprosessen. Modellresultatene virker internt gyldige.

DMP stiller imidlertid spørsmål ved den eksterne gyldigheten av resultatene. Livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 59 åring i Norge er 0,811 (40). Nyttevektene i BMS sin grunnanalyse er vesentlig høyere enn dette. I analysene er nyttevektene for NYHA-klasse I og II på henholdsvis 0,918 og 0,84. BMS hevder at årsaken til de høye nyttevektene kan skyldes at pasienter i NYHA klasse I gjør endringer i livsstilen som resulterer i at de føler seg bedre enn normen, og betegner det en «halo-effekt». DMP mener imidlertid det ikke er realistisk å anta at pasienter med oHCM, både i NYHA-klasse I og II, har høyere helsenytte enn den generelle befolkningen med samme

kjønn og alder. De medisinske fagekspertene DMP kontaktet mente antagelsen om halo-effekt er problematisk da pasientene det gjelder ofte har andre sykdommer i tillegg, og at de aktuelle pasientene også har gjennomsnittlig høy BMI. DMP har derfor justert nytteverdien for NYHA-klasse I ned til nytteverdien for den generelle befolkningen. De andre NYHA-klassene er justert tilsvarende nedover ved hjelp av multiplikativ metode. Dette innebærer nyttevekter for NYHA-klasse I-IV på henholdsvis 0,811; 0,740; 0,626 og 0,626, og øker IKER med om lag NOK 70 000.

DMPs konklusjon om helsenytte/helsetap

DMP legger til grunn de samme livskvalitetsdata som BMS, men nedjusterer nyttevektene som følge av at de generelt ligger høyere enn i den generelle befolkningen.

3.7 Ressursbruk og kostnader

Analysen inkluderer kostnader forbundet med behandling og oppfølging av pasientene. Med unntak av legemiddelkostnader, som er oppdatert til gjeldende priser på tidspunktet for ferdigstilling av metodevurderingen, er kostnader og kostnadsvekter i hovedsak basert på tall og dokumentasjon fra 2023, som var da DMP mottok dokumentasjonspakken fra BMS.

3.7.1 Legemiddelkostnader

3.7.1.1 Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnadene i BMS sin grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever (40). Tabell 17 oppsummerer forutsetningene BMS har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av mavakamten og standard behandling. Tabellen inkluderer godkjent maksimal AUP, eksklusive merverdiavgift.

Mavakamten markedsføres i fire ulike doser. Pakningsprisen er den samme for alle doser, slik at kostnaden for behandling også blir den samme uavhengig av hvilken dose pasienten får. I beregningen av behandlingskostnad for mavacamten er det justert for at etterlevelse av behandlingen var på 98,64 % i EXPLORER-HCM (1).

Basert på informasjon fra Reseptregisteret (42), er det benyttet priser for metoprolol og verapamil, som er henholdsvis betablokkeren og kalsiumantagonisten med høyest markedsandel. Prisene er hentet fra DMPs prisdatabase (43). Videre er det benyttet priser for de største tilgjengelige pakningene. Informasjon om dosering er hentet fra preparatomtalene for de respektive legemidlene (44;45). Begge legemidlene har trinnpris, og det er denne (eksklusive merverdiavgift) som ligger til grunn i beregningen av behandlingskostnad. Fordelingen mellom betablokker og kalsiumblokker er hentet fra EXPLORER-HCM (1).

Legemiddelkostnad per syklus ble beregnet basert på legemiddelprisene i Tabell 17 og de anbefalte doseringene fra preparatomtalen.

Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)*	Andel på behandling	Kostnad pr. syklus (28 dager) (NOK)
Mavakamten	28 tabletter	2,5/5/10 /15	15 240,16	100 %	15 032,89
Metoprolol	100 tabletter	50 mg x 1 per dag	78,96**	81,80 %	22,10
Verapamil	100 tabletter	40 mg x 3 per dag	50,56**	18,20 %	42,47
	100 tabletter	80 mg x 3 per dag	66,96**	18,20 %	56,25

*Priser fra DMPs prisdatabase per 13.05.2024 (43), fratrukket mva.

**Trinnpris fratrukket mva.

3.7.1.2 DMPs vurdering

BMS har inkludert relevante legemiddelkostnader i den helseøkonomiske modellen. Opprinnelig innsendt analyse var basert på en foreløpig pris for mavakamten. Makspris ble fastsatt underveis i saksbehandlingen, og DMP har i sin hovedanalyse benyttet maks AUP fra DMPs prisdatabase, fratrukket mva.

BMS har inkludert et scenario der det oppstår generisk konkurranse og prisen på mavakamten reduseres med 69 % etter 12 år. DMP har ikke vurdert dette scenariet da slike prisbaner, så langt frem i tid, er å anse som svært usikre.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn de samme legemiddelkostnader som BMS, men erstatter den foreløpige prisen for mavakamten med godkjent maksimalpris.

3.7.2 Kostnader ved uønskede hendelser

3.7.2.1 Innsendt dokumentasjon

Kostnader forbundet med bivirkninger er estimert ved hjelp av DRG-koder. For hver modellsyklus multipliseres insidensen per bivirkning i Tabell 15 med tilhørende enhetskostnad i Tabell 18.

Tabell 18. Enhetskostnader forbundet med uønskede behandlingsrelaterte hendelser (kilde: BMS)

	Enhetskostnad (NOK)	Referanse
Synkope	36 915,06	ISF-regelverk 2023 – DRG141: Synkope og kollaps m/bk (46)
Transitorisk iskemisk anfall (TIA)	72 296,12	ISF-regelverk 2023 – DRG127: Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk (46)
Hjertesvikt kongestiv	60 518,93	ISF-regelverk 2023 – DRG129: Hjertestans uten kjent årsak (46)
Viral gastroenteritt	9 302,99	ISF-regelverk 2023 – DRG806H: Poliklinisk behandling av mage-tarmlidelser med infusjon av særskilte legemidler (46)
Urinveisinfeksjon	66 209,59	ISF-regelverk 2023 – DRG320: Infeksjoner i nyrer og urinveier >17 år m/bk (46)

3.7.2.2 DMPs vurdering

DMP har ikke vurdert kostnadene forbundet med bivirkninger ettersom bivirkninger er utelatt fra hovedanalysen, se avsnitt 3.6.2.3.

3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

3.7.3.1 Innsendt dokumentasjon

Modellen inkluderer antakelser om forbruk av helsetjenester. Forbruket varierer for de ulike NYHA-klassene, og ble kartlagt av BMS ved hjelp av norske klinikere. I noen tilfeller ble data om ressursbruk i andre land forelagt norske klinikere for validering. Enhetskostnader er hentet fra ISF-regelverket for 2023. Appendix 4 viser en oversikt over ressursbruk som er antatt per pasient per år i de ulike NYHA-klassene, samt enhetskostnader forbundet med helsetilstandene i modellen.

Alle pasienter som skal behandles med mavakamten må testes for genotype før oppstart av behandlingen. Dette skjer med en CYP-test. Kostnaden er beregnet ved å legge sammen kostnader ved blodprøve fra DMPs enhetskostnadsdatabase (47) og kostnad for en allel, hentet fra en masteroppgave fra UiO (48).

Septumreducerende behandling kan være enten septumablasjon med alkohol eller myektomi. I den helseøkonomiske analysen er kostnader forbundet med de ulike prosedyrene basert på DRG-takster (46). Tabell 19 viser oversikt over andre behandlingsrelaterte kostnader som er inkludert i analysen.

Tabell 19: Andre behandlingsrelaterte kostnader

Beskrivelse		Kostnad per prosedyre (NOK)	Referanse
CYP-test	Alle pasienter som skal behandles med mavakamten testes før oppstart av behandlingen	291,30	Enhetskostnader V1.3 (47) Paulsberg MU 2018 (48)
Septumablasjon med alkohol	Kirurgisk prosedyre	76 056,91	ISF regelverk 2023 (DRG112: Annen perkutan kardiovaskulær prosedyre eller hyperterm perfusjon (46)
Myektomi	Kirurgisk prosedyre	341 687,08	ISF regelverk 2023 (DRG108: Operasjon på hjerte og intratorakale kar) (46)

3.7.3.2 DMPs vurdering

DMP mener at ressursbruken BMS har lagt til grunn i det store og hele virker rimelig, men reagerer på at det er et stort sprang i sykehusinnleggelser fra NYHA-klasse II til NYHA-klasse III og IV. BMS gir ingen forklaring på årsaken til den voldsomme økningen. Den helseøkonomiske modellen er nokså sensitiv for endringer i disse parameterne. Små endringer i antall sykehusinnleggelser gir relativt store endringer i IKER. DMP ba derfor de medisinske fagekspertene validere antall sykehusinnleggelser per NYHA-klasse, både elektive og akutte. Disse innleggelsene kommer utenom eventuelle innleggelser forbundet med SRT. Fagekspertene mente at BMS har lagt til grunn for mange sykehusinnleggelser per år for NYHA III og IV. Spesielt ser de ingen åpenbar grunn til at disse pasientene skal legges inn elektivt. Noen ytterst få av de aktuelle pasientene vil komme i behov av hjertetransplantasjon, og for disse vil det være snakk om mange elektive innleggelser, men det er ikke vist at mavakamten utsetter eller hindrer hjertetransplantasjon. Hjertetransplantasjoner er heller ikke inkludert i analysen til BMS. Videre påpeker fagekspertene at BMS ikke har lagt til grunn at pasienter i NYHA-klasse II legges inn akutt, men at det hender at også disse pasientene har behov for akutt innleggelse. Risikoen for akutt innleggelse vil øke med NYHA-klasse. Ifølge fagekspertene kan årsaker til akutte innleggelser være akutt arytmi (atrieflimmer, ventrikulær arytmi), svimmelhet/nærbesvimelse/besvimelse, akutte brystmerter og/eller tung pust. I tillegg vil pasienter i høyere NYHA-klasse tolerere komorbiditet dårligere, som for eksempel lungebetennelse, andre infeksjoner, brudd (lårhalsbrudd) eller lignende. Fagekspertene mener at antall innleggelser er vanskelig å anslå, men mener likevel at estimatet fra BMS er altfor høyt. På bakgrunn av disse tilbakemeldingene har DMP gjort endringer i antall sykehusinnleggelser som vist i Tabell 20. Endringene er igjen validert med fagekspertene.

Tabell 20: Antall sykehusinnleggelser per år i BMS og DMP sine grunnanalyser

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
BMS				
Sykehusinnleggelser (elektivt)	0,00	0,00	3,00	5,00
Sykehusinnleggelser (ikke elektivt)	0,00	0,00	4,00	5,00
DMP				
Sykehusinnleggelser (elektivt)	0,00	0,00	0,00	0,00
Sykehusinnleggelser (ikke elektivt)	0,00	0,30	1,50	2,5

Som beskrevet i avsnitt 0, er de kliniske fagekspertene DMP har hatt kontakt med uenige i fordelingen mellom septumablasjon med alkohol og myektomi som BMS har lagt til grunn. Til tross for at myektomi er en vesentlig mer ressurskrevende prosedyre enn septumablasjon med alkohol (se Tabell 19), har fordelingen mellom de to prosedyrene svært lite å si for resultatene av den helseøkonomiske analysen.

DMP har ikke vurdert fordelingen mellom metoprolol og verapamil ettersom prisene er lave og fordelingen har liten betydning for analysen totalt sett.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men etter innspill fra de medisinske fagekspertene endres antall sykehusinnleggelser per år i tråd med tabellen over. Se kapittel 4.1.2 for informasjon om hvordan endringen påvirker IKER.

3.7.4 Monitorering og oppfølging

3.7.4.1 Innsendt dokumentasjon

Preparatomtalen beskriver hvordan pasienten skal følges opp den første tiden etter oppstart med mavakamten. Basert på preparatomtalen (26) har BMS antatt at pasienter som begynner behandling med mavakamten i gjennomsnitt har seks poliklinikkbesøk, og seks kontroller med ekkokardiografi, i løpet av det første året etter oppstart. Som følge av at poliklinikkbesøk og kontroller med ekkokardiografi allerede er inkludert som en del av standardbehandlingen, har BMS økt disse for pasientene som behandles med mavakamten slik at det totalt blir seks poliklinikkbesøk og seks ekkokardiografier i hver NYHA-klasse det første året etter oppstart. Påfølgende år er det ingen økning i antall kontroller for pasientene som behandles med mavakamten utover det som er antatt for standard behandling. Tabell 21 viser antakelser som ligger til grunn i modellen om antall besøk på poliklinikk og ekkokardiografi.

Tabell 21: Ressursbruk relatert til oppfølging av behandling med mavakamten det første året etter oppstart

Ressursbruk per år*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Enhets-kostnad (NOK)	Referanse
Poliklinikk-besøk (CV relatert)	+5,00 (1,00)	+5,00 (1,00)	+4,00 (2,00)	+3,50 (2,50)	2 474,20	ISF regelverk 2023 - DRG 9050, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer (46)
Ekkokardiografi	+6,00 (0,00)	+5,00 (1,00)	+4,50 (1,50)	+4,50 (1,50)	900,00	ISF regelverk 2023 - DRG129i (46)

*Tallene i parentes representerer ressursbruk for standard behandling. Summen av de to verdiene i hver rute er 6 for alle NYHA-klasser.

3.7.4.2 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene forventer at anbefalingene i preparatomtalen hovedsakelig vil bli fulgt i norsk klinisk praksis. De påpeker imidlertid at anbefalingene innebærer et betydelig antall kontroller for pasientgruppen totalt og at ventelistene på poliklinikkene er lange allerede i dag. Behandlingen bør forankres med senter med spesialkompetanse på oHCM, som for eksempel Rikshospitalet, men mange av kontrollene kan utføres av kardiologer på lokalt sykehus eller hos privatpraktiserende kardiologer. Ekspertene påpeker også at ekkokardiografi som regel vil bli utført når pasienten likevel er inne til kontroll.

DMP gjør ingen endringer i antakelsene om antall kontroller.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

Antall kontroller tilsvarer anbefalingene i preparatomtalen, og DMP gjør ingen endringer.

3.7.5 Øvrige kostnader

3.7.5.1 Innsendt dokumentasjon

I tillegg til kostnader for helsetjenesten har BMS inkludert kostnader for pasientens tidsbruk. Pasientens tidsbruk er beregnet ved å multiplisere antall timer pasienten bruker på sykehusinnleggelse og kontroller med en kostnad per time. Videre er det inkludert en transportkostnad på NOK 751 knyttet til reiser til og fra helsetjenesten for pasienten. Tabell 22 viser forutsetningene som er lagt til grunn.

Tabell 22: Input relatert til pasientens tidsbruk og transport

Ressurs	Antall timer	Referanse
Sykehusinnleggelser	24	Antakelser
Dagopphold	3	
Annen kontakt	1	
	Kostnad (NOK)	
Kostnad for pasienten (per time)	341,44	Dokumentasjon av enhetskostnader V1.2 Statens legemiddelverk
Transportkostnad (per sykehusbesøk)	751,00	Enhetskostnadsdatabase V1.3 – pasientreise, NOK per tur (47)

3.7.5.2 DMPs vurdering

I henhold til DMPs retningslinjer skal pasientens tidskostnad som følge av forskjeller i varighet av behandlingen, samt tidskostnad som følge av transport til behandlingsstedet, inkluderes i analysen i form av en fast sats per time (40). DMP er derfor enig med BMS at tidskostnaden for pasienten som følge av oppfølging fra helsevesenet, i tillegg til transportkostnader, skal inkluderes. Ifølge retningslinjene skal imidlertid ikke endringer i tid til arbeid og/eller andre daglige aktiviteter eller fritid som skyldes behandling, inkluderes i analysene. DMP har derfor nedjustert antall timer for et sykehusopphold fra 24 timer til 3 timer, som er det samme antall timer som er lagt til grunn for et dagopphold.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BMS, men nedjusterer antall timer per sykehusinnleggelse.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. For mavakamten er det benyttet en foreløpig pris innsendt av BMS. I DMPs hovedanalyse er den foreløpige prisen erstattet med godkjent maksimal AUP ekskl. mva.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mavakamten + BB/CCB	BB/CCB	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 234 461	1 236 226	998 236
Totale QALYs	11,69	9,81	1,88
Totale leveår	13,78	12,32	1,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		530 872	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		683 075	
APT		6,5	

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i BMS sin analyse bortsett fra følgende:

- Tillater eskalering til SRT direkte etter avsluttet behandling med mavakamten
- Endrer målepunkt for NYHA-klasse i komparatorarmen
- Endrer andel som progredierer per år i intervensjonsarmen
- Endrer kilden til dødelighetsdata
- Ekskluderer bivirkninger
- Endrer nyttevekter per NYHA-klasse
- Endrer pris per pakning for mavakamten
- Endrer antall sykehusinnleggelser per år
- Endrer pasientens tidsbruk per sykehusopphold

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i BMS sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 24. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i BMS sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	BMS sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i BMS sin grunnanalyse				530 872
Eskalering til SRT direkte etter avsluttet behandling med mavakamten	Ikke mulig	Mulig, andeler tilsvarende de som eskalerer til SRT i komparatorarmen	3.4.3	529 152 (- 1 720)
Målepunkt for NYHA-klasse i komparatorarmen	46 uker	30 uker	3.6.1.1.3	746 484 (+215 612)
Andel som progredierer per år i intervensjonsarmen	2,31 %	4,77 %	3.6.1.2.2	589 673 (+58 801)
Dødelighet	Wang et al.	SHaRE	3.6.1.3.3	565 044 (+34 172)
Bivirkninger	Bivirkninger inkludert ihht Tabell 15	Bivirkninger ekskludert	3.6.2.3	541 084 (+ 10 212)
Nyttevekter per NYHA-klasse	NYHA I: 0,918 NYHA II: 0,836 NYHA III: 0,71 NYHA IV: 0,71	NYHA I: 0,811 NYHA II: 0,740 NYHA III: 0,626 NYHA IV: 0,626	3.6.3.3	600 542 (+ 69 670)
Pris for mavakamten (maks AUP eks mva per pakning)	15 289,92	15 240,16	3.7.1.2	528 159 (-2 713)
Antall elektive sykehusinnleggelser per år	Se Tabell 20	Se Tabell 20	3.7.3.2	643 300 (+112 428)
Antall ikke-elektive sykehusinnleggelser per år	Se Tabell 20	Se Tabell 20	3.7.3.2	611 622 (+80 750)
Antall timer per sykehusopphold	24	3	3.7.5.2	603 555 (+72 683)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mavakamten + BB/CCB	BB/CCB	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 735 936	482 277	1 253 659
Totale QALYs	10,45	9,66	0,88
Totale leveår	14,18	13,64	0,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 574 948		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 297 893		
APT	6,0		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

4.1.3.1 Scenarioanalyser

DMP har belyst usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om mavakamten skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 26: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyser basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenario- analyse (± endring) (NOK)	APT
IKER i DMPs hovedanalyse			1 574 948	6,0
1	Markedsandeler for de ulike SRT-prosedyrene Septumablasjon med alkohol: 43,80 % Myektomi: 56,20 %	Septumablasjon med alkohol: 90 % Myektomi: 10 %	1 577 515 (+2 866)	6,0
2	Studie til grunn for sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet SHaRE.	Wang et al.	1 295 834 (-279 144)	7,3
3	Progresjonsrater 4,55 %	7,4 %	1 495 398 (-79 550)	6,7

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Markedsandeler for de ulike SRT-prosedyrene.** Som diskutert i avsnitt 3.5.3 antar BMS at markedsandeler for septumablasjon med alkohol og myektomi er henholdsvis 44 % og 56 %. De medisinske fagekspertene DMP har konsultert med oppgir imidlertid at andelen av

septumablasjon med alkohol er opp mot 90 % i Norge. Scenarioanalysen der andelen septumablasjon med alkohol økes til 90 %, viser at andelen har ubetydelig innvirkning på resultatene av modellen.

- 2. Mortalitet.** Sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet er ikke mulig å beregne basert på EXPLORER-HCM-studien. Følgelig er inputdata for dødelighet i den helseøkonomiske modellen hentet fra en ekstern studie. Resultatene fra studien som er lagt til grunn er imidlertid vesentlig forskjellige fra en alternativ studie som også er fremlagt av BMS. De to studiene har ulik design, og har begge sine styrker og svakheter. Etter å ha konsultert de medisinske fagekspertene har DMP endret til SHaRE i sin hovedanalyse. I scenarioanalysen, der den alternative studien Wang et al. legges til grunn, reduseres IKER i DMPs hovedanalyse med i underkant av NOK 300 000. Videre øker APT til 7,3 som følge av denne endringen.
- 3. Progresjonsrater.** Som diskutert i avsnitt 3.6.1.2.2, avviker pasientpopulasjonen i studien BMS har lagt til grunn for beregning av progresjonsrater fra den norske populasjonen som er aktuell for behandling med mavakamten. Den norske populasjonen er eldre og har en høyere NYHA-klasse enn de inkluderte pasientene i Maron og medarbeidere. Dette gjør at antakelsene for progresjonsrater er usikre. For å undersøke effekten av at pasientpopulasjonen er sykere, testes progresjonsraten for pasientpopulasjonen med hvileobstruksjon i studien til Maron og medarbeidere i en scenarioanalyse fremfor vektet gjennomsnitt av anstrengelsesutløst obstruksjon og hvileobstruksjon. Når progresjonsraten endres fra 4,55 % til 7,4 %, går IKER ned. Det er likevel usikkert om 7,4 % er plausibelt da også dette er resultater for en pasientpopulasjon som ikke gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen korrekt. Høyere progresjonsrater innebærer også at APT øker til 6,7.

4.2 DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for mavakamten sammenlignet med BB/CCB, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,6 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,3 mill. NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER er sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet, samt progresjonsrater. Usikkerheten trekker i retning av både lavere og høyere IKER. Når resultater fra en alternativ studie av sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet legges til grunn reduseres IKER med om lag NOK 280 000, mens en alternativ progresjonsrate reduserer IKER med om lag NOK 80 000.

4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med oHCM. Nærmere omtale finnes i Appendix 5.

Det er beregnet APT for hovedanalysen til DMP. Hovedanalysen er beskrevet i avsnitt 4.1.2.

Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)		20,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	6,0

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6 QALY.

Når resultater fra en alternativ studie av sammenhengen mellom NYHA-klasse og dødelighet legges til grunn, øker APT til 7,3, mens en alternativ progresjonsrate øker APT 6,7 (se avsnitt 3.6.1.2).

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Camzyos ved oHCM i Norge

BMS anslår at 690 pasienter er aktuelle for behandling med Camzyos det første året dersom behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten. Antall pasienter er beregnet ved hjelp av ulike kilder, spesifisert i Tabell 28 under.

Tabell 28: Antall pasienter aktuelle for behandling med Camzyos (kilde BMS)











Populasjon	Antall pasienter	Beregning	Kilde
Prevalens av pasienter diagnostisert med symptomatisk HCM (NYHA II-III) i Norge	2 878	1:1 500 av 4 317 000	SSB (49); Beinfeld, Wasfy (15); Canepa, Fumagalli (16); Adalsteinsdottir, Teekakirikul (14); Moon, Lee (20); Lopes, Aung (17); Maron, Rowin (19); Magnusson, Palm (18); Elliott, Anastasakis (5); Ommen, Mital (6)
Prevalens av pasienter med symptomatisk oHCM i Norge	1 919	66,6 % av 2 878	Elliott, Anastasakis (5); Ommen, Mital (6)
Antall pasienter med vedvarende symptomer og LVOT gradient \geq 50 mmHg	767	40 % av 1 919	Kliniske eksperter
Antall pasienter aktuelle for mavakamten	690	90 % av 767	Elliott, Anastasakis (5); Ommen, Mital (9)

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP var i kontakt med i løpet av saksbehandlingen, mangler vi gode norske data på forekomst av hypertrofisk kardiomyopati. Internasjonalt sies det at 1 av 500 personer har hypertrofisk kardiomyopati, og av disse har 40-70% utløpsobstruksjon. Den medisinske fageksperten mener at det ikke er grunn til å tro at forekomsten i Norges skiller seg veldig fra andre land.

Ekspertene er enige i BMS sine beregninger av antall pasienter som er aktuelle for behandling med Camzyos. Videre uttrykker de at det kliniske miljøet er spent på denne behandlingen og at det er store forventninger knyttet til å ta den i bruk.

I de kommende årene antar BMS at antall pasienter øker med 37 hvert år (årlig incidens). Opptaket av pasienter som ikke tidligere er behandlet med Camzyos vil øke over tid. I år 5 antar BMS at nær alle pasienter som er aktuelle for Camzyos, får behandlingen. Tabell 29 viser antall pasienter lagt til grunn i BMS sine budsjettberegninger.

Tabell 29. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i BMS' budsjettberegninger.

	2024	2025	2026	2027	2028
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Camzyos, dersom Camzyos blir innført					
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BB/CCB, dersom Camzyos blir innført					
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BB/CCB, dersom Camzyos IKKE blir innført	690	727	764	801	838

DMP legger BMS sine beregninger av antall pasienter til grunn i budsjettanalysen.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

BMS har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. DMP har oppdatert BMS sine beregninger med gjeldende pris for Camzyos. Legemiddelkostnaden for Camzyos i År 1 inkluderer kostnad til CYP test. Dette utgjør 291,30 kroner.

Tabell 30. Legemiddelkostnader per pasient for Camzyos og BB/CCB (NOK). Maks. AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Camzyos	173 313	148 484	137 485	127 200	117 518
BB/CCB	666	1 047	1 065	1 078	1 085

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkluderer merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 28, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 30.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 31. Budsjettvirkningene kan være noe underestimert som følge av at BMS har benyttet legemiddelkostnad for inneværende år for de 37 pasientene som kommer til hvert år. For eksempel har de benyttet kostnaden for år 5 for de 37 pasientene som kommer til i år 5 når de i stedet burde ha benyttet kostnad for år 1 for disse pasientene. Konsekvensene av dette er imidlertid begrensede sett i forhold til det endelige resultatet, og som følge av usikkerheten rundt pasientantall som uansett er der, endrer ikke DMP på dette.

Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Camzyos til behandling av oHCM (mill. NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Camzyos blir innført	■	■	■	■	■
- Camzyos	■	■	■	■	■
- BB/CCB	■	■	■	■	■
Camzyos blir ikke innført	0,5	0,8	0,8	0,9	0,9
- Camzyos	0	0	0	0	0
- BB/CCB	0,5	0,8	0,8	0,9	0,9
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for legemiddelbudsjettet er estimert til omtrent ■ millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen.

Referanser

1. 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.
2. Sekretariatet for Nye metoder. Innkalling til møte i Bestillerforum for Nye metoder[lest 10.06.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4ae29f/siteassets/documents/bestillerforum-rhf---innkallinger-og-referater/sakspapirer_bestillerforum-20.11.2023_offentlige_siste.pdf
3. Sekretariatet for Nye metoder. Bestillerforum for nye metoder 20.11.2023 - Protokoll[lest 10.06.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4ad648/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/protokoll_bestillerforum-for-nye-metoder-20.11.2023.pdf
4. Alamo L, Ware JS, Pinto A, Gillilan RE, Seidman JG, Seidman CE, et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Elife* 2017;6. DOI: 10.7554/eLife.24634
5. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
6. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):3022-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.044
7. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):e783-831. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd
8. Helsenorge. Arvelig fortykket hjertemuskel (hypertrofisk kardiomyopati). 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/hjerterytmeforstyrrelser/hypertrofisk-kardiomyopati/>
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):e159-e240. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.045
10. AHA. Classes of heart failure. American Heart Association; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
11. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(4):390-414. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.021

12. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92(4):785-9. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.785
13. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1249-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
14. Adalsteinsdottir B, Teekakirikul P, Maron BJ, Burke MA, Gudbjartsson DF, Holm H, et al. Nationwide study on hypertrophic cardiomyopathy in Iceland: evidence of a MYBPC3 founder mutation. *Circulation* 2014;130(14):1158-67. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011207
15. Beinfeld M, Wasfy JH, Walton S, Sarker J, Nhan E, Rind DM, et al. Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy: effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28(3):369-75. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.3.369
16. Canepa M, Fumagalli C, Tini G, Vincent-Tompkins J, Day SM, Ashley EA, et al. Temporal trend of age at diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of the International Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail* 2020;13(9):e007230. DOI: 10.1161/circheartfailure.120.007230
17. Lopes LR, Aung N, van Duijvenboden S, Munroe PB, Elliott PM, Petersen SE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in the UK Biobank population. *JAMA cardiology* 2021;6(7):852-4. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0689
18. Magnusson P, Palm A, Branden E, Mörner S. Misclassification of hypertrophic cardiomyopathy: validation of diagnostic codes. *Clinical epidemiology* 2017;9:403-10. DOI: 10.2147/cep.s139300
19. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6(5):376-8. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.004
20. Moon I, Lee SY, Kim HK, Han KD, Kwak S, Kim M, et al. Trends of the prevalence and incidence of hypertrophic cardiomyopathy in Korea: a nationwide population-based cohort study. *PloS one* 2020;15(1):e0227012. DOI: 10.1371/journal.pone.0227012
21. Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser. SRT procedures, average of year 2018-2020[lest 10.06.2024]. Tilgjengelig fra: <https://helsedata.no/no/forvaltere/folkehelseinstituttet/nasjonalt-register-over-hjerte--og-karlidelser/>
22. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44(37):3503-626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
23. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.065
24. BMS data on file. Projection of mortality risk by NYHA class in obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients using the SHaRe database. Bristol Myers Squibb; 2021.
25. Wang Y, Gao W, Han X, Jiang J, Sandler B, Li X, et al. Cardiovascular outcomes by New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Not yet published. Available from BMS as data on file. Bristol Myers Squibb; 2023.

26. EMA. Preparatomtale for mavakamten (Camzyos)[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_no.pdf
27. Hjerte- og karregisteret. SRT procedures, average of year 2018-2020. 2023. Tilgjengelig fra: <https://helsedata.no/no/forvaltere/folkehelseinstituttet/nasjonalt-register-over-hjerte--og-karlidelser/>
28. Knyshev G, Lazoryshynets V, Rudenko K, Kravchuk B, Beshlyaga V, Zalevsky V, et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(1):5-9. DOI: 10.1093/icvts/ivs352
29. BMS data on file. EXPLORER-LTE study report.
30. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM). 2020. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_038_Tafamidis_Vyndaqel_transtyretinamyloidose%20og%20kardiomyopati%20\(ATTR-CM\)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_038_Tafamidis_Vyndaqel_transtyretinamyloidose%20og%20kardiomyopati%20(ATTR-CM)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig%20versjon.pdf)
31. Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(12):1399-409. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.023
32. Statistics Norway. Official statistics of Norway: life tables, by sex and age. Year 1966-2022. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/en/statbank/table/07902/tableViewLayout1/>
33. Bytyci I, Nistri S, Morner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(10). DOI: 10.3390/jcm9103062
34. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health* 2017;20(3):487-95. DOI: 10.1016/j.jval.2016.10.011
35. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Schaufelberger M, Ostman-Smith I. Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open Heart* 2019;6(1):e000963. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000963
36. Javidgonbadi D, Schaufelberger M, Ostman-Smith I. Factors associated with excess female mortality in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(11):1545-56. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac078
37. Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *Journal of medical economics* 2022;25(1):51-8.
38. Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Health utilities among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM): an analysis of patient health-related quality of life in the EXPLORER-HCM trial [poster]. på ISPOR; Virtual 17-20 May.
39. Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: the switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ* 2017;55:139-52. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2017.06.013
40. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/offentlig->

[finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler](#)

41. BMS data on file. EXPLORER-HCM. Trial data analysis. Bristol Myers Squibb; 2021.
42. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret 2019-2020 (alle aldre hele landet, omsetning I doser). 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.reseptregisteret.no/>
43. Direktoratet for medisinske produkter. Legemiddelsøk[lest 31.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/>
44. EMA. Preparatomtale for metoprolol[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4179.pdf
45. EMA. Preparatomtale for verapamil[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04927.pdf
46. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2023. ISF-regelverk. 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk>
47. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabase[oppdatert 04.09.2023; lest 05.01.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
48. Paulsberg MU. Vurdering av kostnadseffektiviteten ved å innføre standardisert genotyping for legemiddelomsetning av klopido-rel hos pasienter med akutt koronarsyndrom som skal PCI-behandles. Universitetet i Oslo; 2018.
49. SSB. Befolkningen - hvor mange bor det i Norge. Statistisk sentralbyrå; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>
50. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes 2018;16(1):204. DOI: 10.1186/s12955-018-1029-1

Appendiks 1: Litteratursøk

BMS utførte et litteratursøk med formål å identifisere og evaluere eksisterende studier av kostnadseffektivitet, ressursbruk og helsenytte for personer med obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM). Det ble søkt i både publisert og grå litteratur. Originalt søk ble gjort i august 2021, og deretter oppdatert i desember 2021 og mai 2022.

Kilder

Kilder brukt i søket var:

Search engine	Database	Date of search completion
ProQuest	<ul style="list-style-type: none">▪ MEDLINE▪ Embase▪ EconLit▪ PsychINFO	<ul style="list-style-type: none">▪ Original search: 2 August 2021▪ Update search: 3 December 2021▪ Update search: 23 May 2022
CRD	<ul style="list-style-type: none">▪ NHS EED▪ DARE▪ HTA database	<ul style="list-style-type: none">▪ Original search: 2 August 2021▪ Update search: 3 December 2021▪ Update search: 23 May 2022

CRD = Centre for Reviews and Dissemination; DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects; HTA = health technology assessment; NHS EED = National Health Service Economic Evaluation Database. (Kilde: BMS)

I tillegg ble det søkt etter sammendrag fra en rekke konferanser, årsmøter og kongresser fra årene 2019-2021. Det ble søkt manuelt på nettsider til en rekke HTA-myndigheter i ulike land for å identifisere relevante tidligere metodevurderinger.

Søkestrategi/søkestreng

Søkestrengen spesifiserte sykdom og studiedesign (RCT). Søket var begrenset til engelsk språk.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS)

Tabellen under viser PICO benyttet i videre seleksjon av relevante artikler.

Tabell 32: PICO-baserte inklusjonskriterier (Kilde BMS)

Parameter	Inclusion criteria			Exclusion criteria
	Healthcare resource use and costs	Utilities and health-related quality of life	Cost-effectiveness studies	
Population	Adults (≥ 18 years) diagnosed with oHCM			<ul style="list-style-type: none">▪ Patients without a diagnosis of oHCM

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Individuals with concomitant malignancies ▪ Patients with genetic syndromes or other diagnoses that mimic oHCM (e.g., Noonan syndrome, Fabry syndrome, amyloidosis) ▪ Non-human subjects ▪ In-vitro studies
Interventions/ comparators	Not restricted by intervention or comparator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mavacamten ▪ Non-vasodilating BB <ul style="list-style-type: none"> – Atenolol – Bisoprolol – Metoprolol – Nadolol – Pindolol – Propranolol – Sotalol ▪ Non-dihydropyridine CCBs <ul style="list-style-type: none"> – Verapamil – Diltiazem ▪ Class IA anti-arrhythmic <ul style="list-style-type: none"> – Disopyramide – Cibenzoline ▪ Angiotensin receptor neprilysin inhibitor <ul style="list-style-type: none"> – Sacubitril valsartan (Entresto) ▪ Cardiac myosin inhibitor <ul style="list-style-type: none"> – CK-274 ▪ SRT^a <ul style="list-style-type: none"> – Ventricular septal myectomy – Alcohol ablation ▪ Placebo ▪ Standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Other interventions not specified under the inclusion criteria (<u>applies to cost-effectiveness studies only</u>)

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ No comparator 	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direct and indirect resource use ▪ Direct and indirect costs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utility and disutility data derived by: <ul style="list-style-type: none"> – EQ-5D – SF-36 – VAS – KCCQ – HCMSQ-SoB – TTO – SG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incremental cost-effectiveness ratio ▪ Incremental cost-utility ratio ▪ Incremental costs ▪ Quality-adjusted life-years ▪ Life years gained 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Other outcomes not specified under the inclusion criteria
Study design	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomised trials ▪ Non-randomised trials ▪ Systematic reviews^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomised trials^c ▪ Non-randomised trials^c ▪ Patient interviews ▪ Systematic reviews^b ▪ Patient surveys ▪ Economic evaluations and HTAs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cost-effectiveness evaluations ▪ Cost-utility evaluations ▪ Cost-benefit evaluations ▪ Cost minimisation analyses ▪ Systematic reviews^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Editorials ▪ Commentaries ▪ Letters ▪ Case series
Geographic scope	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Not restricted 			
Language	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No language restrictions^d 			

BB = beta-blocker; CCB = calcium channel blocker; HCM = hypertrophic obstructive cardiomyopathy; HCMSQ-SoB = HCM Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath; HTA = health technology assessment; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; SF-36 = SF-36 Health Survey; SG = standard gamble; SRT = septal reduction therapy; TTO = time trade-off; VAS = visual analogue scale.

^a See study protocol in **Feil! Fant ikke referansekilden. (Feil! Fant ikke referansekilden.)** for more details of refined criteria.

^b Data from systematic reviews will not be extracted into the data extraction form. The references from 3 of the most recent reviews will be checked to ensure no relevant record was missed by the search strategy.

^c Clinical trials will be screened for humanistic burden outcomes.

^d This report covers the studies reported in English language only.

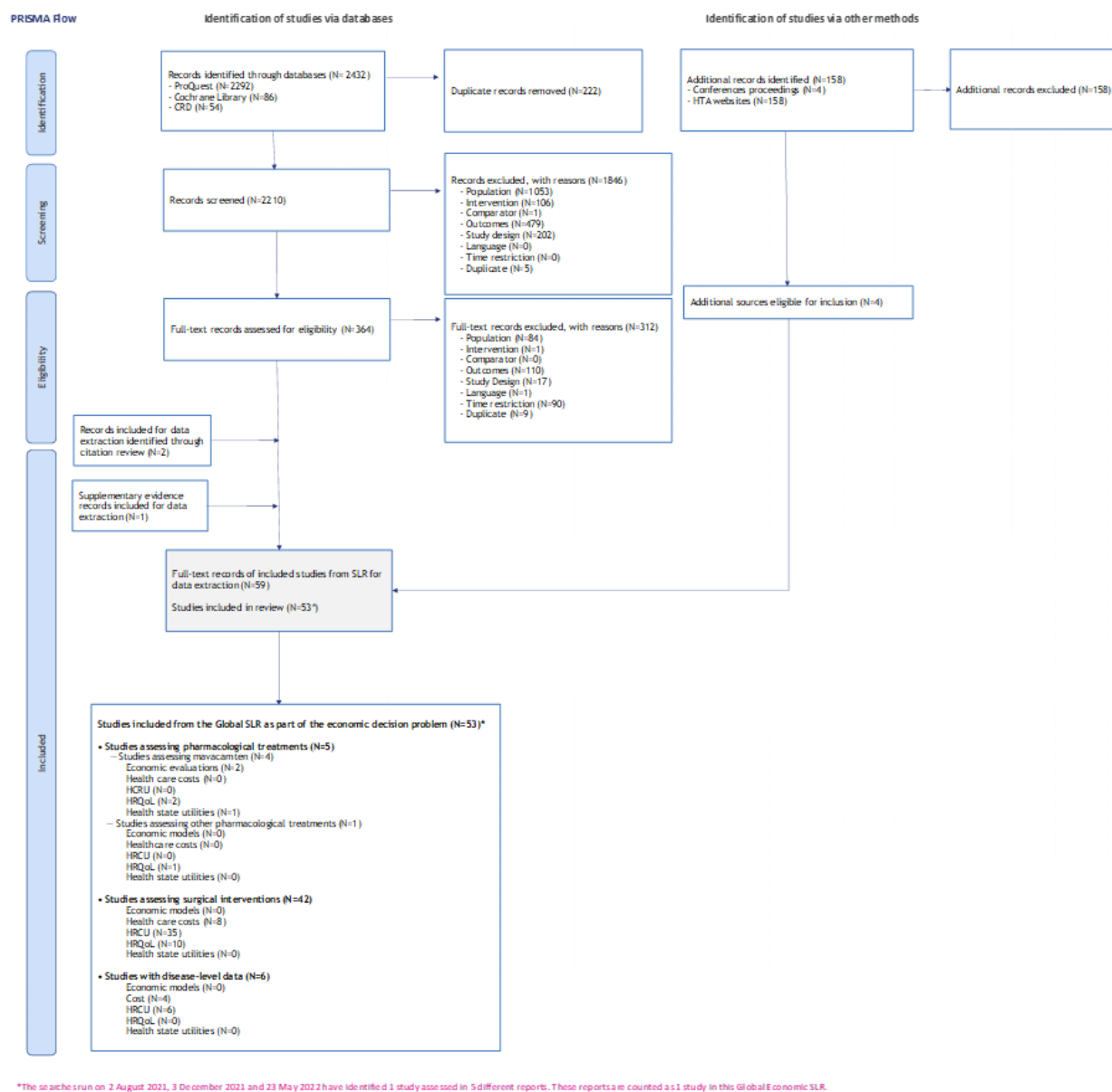
Kilde: BMS

Seleksjon av studier

Alle referansene ble screenet i to trinn. Først vurderte to uavhengige personer tittel og sammendrag. Artikkelen som oppfylte PICO-kriteriene definert i Tabell 32 ble vurdert videre i fulltekst. Uenighet blant de to som vurderte ble løst ved å spørre en tredje person. Ekskluderte studier ble også dokumentert.

Andre kilder, som materiale fra konferanser og HTA rapporter, ble gjennomgått av en person, og kontrollert av en annen.

PRISMA flytskjemaet under illustrerer screening og seleksjonsprosessen.



Figur 7: PRISMA-diagram for litteratursøket (Kilde BMS)

Inkluderte studier

Innsendt dokumentasjon inkluderer kun resultater fra søket etter helsenytte. Det ble identifisert 12 studier, hvorav 10 omhandlet pasienter som har gjennomgått SRT, en studie sammenlignet metoprolol med placebo, og en studie rapporterte nyttevekter fra EXPLORER-HCM der

mavakamten ble sammenlignet med placebo. Det var ingen studier som undersøkte nyttetap forbundet med bivirkninger hos pasienter som ble behandlet for oHCM.

Datauttrekk

BMS sendte inn tabeller over data ekstrahert fra de inkluderte studiene. Dette inkluderte blant annet oversikt over studiedesign og hvilke land studiene var gjennomført, i tillegg til hvilke instrumenter som ble brukt for datainnsamling, samt resultater for gjennomsnittlig endring i helsenytte med standardavvik.

Kvalitetsvurdering

Kvalitetsvurdering av de identifiserte studiene er ikke inkludert i innsendt materiale fra BMS.

DMPs vurdering

Litteratursøket er eldre enn 6 måneder og burde vært oppdatert. PICO er relevant for metodevurderingen. DMP vurderer at relevante studier er inkludert og har ikke etterspurt oppdatering. DMP har ikke etterspurt kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene, men i stedet gjort en egen vurdering, se avsnitt 3.6.3.3.

Appendiks 2: Relevante pågående studier for mavakamten

Tabell 33: Oversikt over VALOR-HCM-studien

VALOR- HCM	
Studie ID	NCT04349072
Design	Dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter med oHCM og NYHA klasse III-IV eller klasse II med anstrengelsessynkope eller nærsynkope som oppfyller 2011 ACC/AHA kriterier for SRT.
Intervensjon	Mavakamten 5 mg administrert peroralt en gang daglig i kombinasjon med BB/CCB monoterapi i 16 uker.
Komparator	Placebo administrert peroralt en gang daglig i kombinasjon med BB/CCB monoterapi i 16 uker.
Primært endepunkt	SRT status ved uke 16, sammensatt endepunkt bestående av beslutningen om å fortsette med SRT før eller ved uke 16 eller å være kvalifisert for SRT ved uke 16
Viktige sekundære endepunkter	Endring i NYHA klasse fra baseline ved uke 16, endring i LVOT gradient fra baseline ved uke 16.
Observasjonstid	136 uker
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Forkortelser: oHCM= obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati; NYHA= New York Heart Association; BB= betablokker; LVOT= left ventricular outflow tract; pVO₂= maksimalt oksygenforbruk; HCMSQ SoB= Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath; ACC/AHA= American College of Cardiology/ American Heart Association; SRT= septumreducerende terapi; CCB= kalsiumantagonister

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 34. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av <firma>, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmidlerverkets retningslinjer	Levert av BMS?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 35. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av <firma>, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmidlerverkets retningslinjer	Levert av BMS?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Tabell 36: Oversikt over antall pasienter som besvarte EQ-5D-5L spørreskjema i EXPLORER-HCM

Tidspunkt	n	Mavakamten		N	Placebo	
		Observert	%		Observert	%
Baseline	123	101	82.1	128	98	76.6
Uke 6	123	106	86.2	128	104	81.3
Uke 12	122	109	89.3	127	110	90.2
Uke 18	121	110	90.9	127	119	93.7
Uke 30	121	111	91.7	126	113	89.7
Uke 38	120	78	65.0	125	81	64.8

Tabell 37. Pasientkarakteristika på de som har besvart og ikke har besvart på EQ-5D, per behandlingsarm.

Behandlingsarm	Variabel	Besvarelser	Gj.snitt	SD	95% CI
Mavakamten	Alder (år)	Besvarte alle	57.3	11.3	54.1-60.4
		Minst én manglende besvarelse	59.3	12.9	56.3-62.3
	Andel kvinner (%)	Besvarte alle	36.7	48.7	23.1-50.4
		Minst én manglende besvarelse	52.1	50.3	40.4-63.8
	BMI	Besvarte alle	30.5	6.2	28.8-32.2
		Minst én manglende besvarelse	29.2	3.7	28.3-30.0
Placebo	Alder (år)	Besvarte alle	57.2	12.8	53.6-60.8
		Minst én manglende besvarelse	59.1	12.9	56.6-61.6
	Andel kvinner (%)	Besvarte alle	30.6	46.6	17.6-43.7
		Minst én manglende besvarelse	37.7	48.8	26.8-48.6
	BMI	Besvarte alle	28.9	5.6	27.3-30.4
		Minst én manglende besvarelse	29.3	5.7	28.0-30.6

Tabell 38. Gjennomsnittlig EQ-5D skår gjennom EXPLORER- HCM studien for pasienter som besvarte på alle EQ-5D spørreskjemaene og blant de som ikke besvarte minst ett skjema, per behandlingsarm.

Behandlingsarm	Besvarelser	Antall observasjoner (n)	Gj.snitt	SD	95% CI
Mavakamten	Besvarte alle	294	0.845	0.139	0.829-0.861
	Minst én manglende besvarelse	321	0.831	0.163	0.814-0.849
Placebo	Besvarte alle	294	0.815	0.173	0.795-0.834
	Minst én manglende besvarelse	331	0.810	0.154	0.793-0.827

Appendiks 4: Ressursbruk

Tabell 39: Ressursbruk

Ressurser	Ressursbruk etter NYHA klasse (per år)				Enhets- kostnad (NOK)	Referanse (takster)
	I	II	III	IV		
Primærhelsetjenesten						
Fastlegebesøk	1	1	2	2	822,12	Enhetskostnader V1.3 (47)(justert til 2022-priser)
Spesialisthelsetjenesten						
Dagopphold	0,00	0,00	0,65	0,95	13 806,04	ISF regelverk 2023 (46) (DRG1250: Diagnostisk perkutan hjerteprosedyre, dagmedisinsk behandling)
Poliklinikk besøk (CV relatert)	1,00	1,00	2,00	2,50	2 474,20	ISF regelverk 2023 (46) (DRG 9050: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer)
Poliklinikk besøk (ikke CV relatert)	0,00	0,00	1,00	1,00	2 474,20	ISF regelverk 2023 (46) (samme som poliklinikkbesøk)
Sykehusinnleggelse (elektivt)	0,00	0,00	3,00	5,00	19 082,16	Enhetskostnader V1.3 (47) (justert til 2022-priser)
Sykehusinnleggelse (ikke elektivt)	0,00	0,00	4,00	5,00	19 082,16	Enhetskostnader V1.3 (47) (justert til 2022-priser)
Legevaktbesøk	0,26	0,41	1,56	2,56	2 474,20	ISF regelverk 2023 (46) (samme som poliklinikkbesøk)
Tester og prosedyrer						
EKG	0,00	1,00	1,50	1,50	900,00	Avtalespesialister 2022-2023 (46) (DRG129i)

12 avledningers ECG	1,00	1,00	2,00	2,00	131,00	Avtalespesialister 2022-2023 (46) (DRG707)
MRI	0,05	0,08	0,50	0,50	5 000,00	Kilde: Unilabs
Totale kostnader						
Kostnad per syklus (NOK)	331,20	440,20	12 234	17 224,48		
Kostnad per år (NOK)	4 320,61	5 741,74	159 587,64	224 687,23		

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BB/CCB. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalder på 59 år er hentet fra EXPLORER-HCM (1) og bekreftet representativt for den norske pasientpopulasjonen av norske, medisinske fageksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁷. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁸ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁸ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (50), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹¹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹³ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 6: Antall pasienter - detaljerte beregninger

Tabell 40: Antall pasienter per år – dersom Camzyos blir tatt i bruk

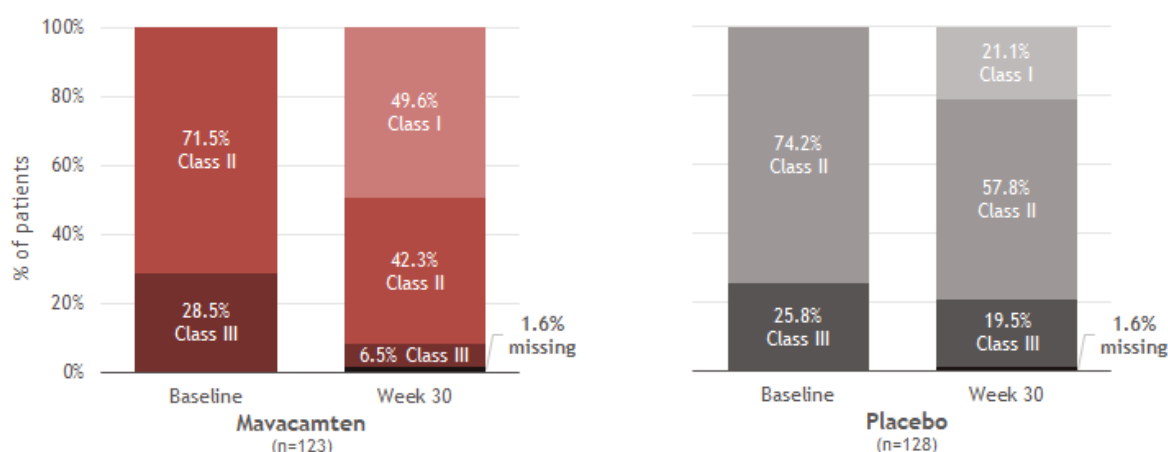
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 1	■	■	■	■	■
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 2		■	■	■	■
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 3			■	■	■
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 4				■	■
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 5					■
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 1	■	■	■	■	■
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 2		■	■	■	■
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 3			■	■	■
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 4				■	■
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 5					■
Totalt pr. år	690	727	764	801	838

Tabell 41. Antall pasienter per år - dersom Camzyos IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Camzyos, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 5					0
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 1	690	37	37	37	37
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 2		690	37	37	37
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 3			690	37	37
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 4				690	37
BB/CCB, antall pasienter i kohorten som starter behandlingen i år 5					690
Totalt pr. år	690	727	764	801	838

Appendiks 7: EXPLORER-HCM - physician reported outcomes.

Change in NYHA class from baseline to week 30



NYHA = New York Heart Association.

Source: Olivotto et al. (2020)

Sekundære endepunkter: EXPLORER-HCM physician reported outcomes

Change from baseline to week 30 in:	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)	Mavacamten vs. placebo difference (95% CI)
Post-exercise LVOT peak gradient ^a , mmHg, mean (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35.6 (-43.2 to -28.1) <i>P</i> < 0.0001
pVO ₂ ^b , mL/kg/min, mean (SD)	1.4 (3.1)	-0.1 (3.0)	1.4 (0.6-2.1) <i>P</i> = 0.0006

CI = confidence interval; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LVOT = left ventricular outflow tract; NYHA = New York Heart Association; pVO₂ = peak oxygen consumption; SD = standard deviation.

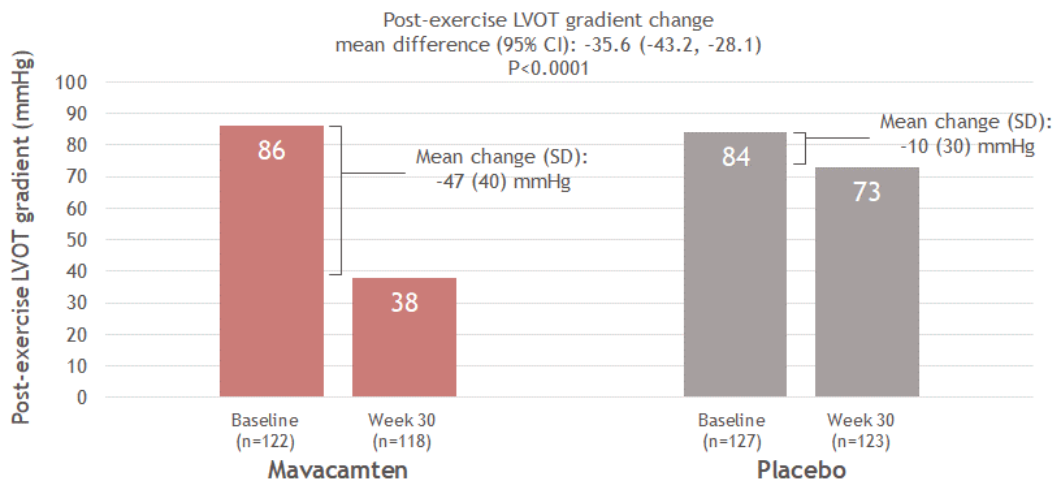
Note: n is the number analysable for secondary endpoints based on availability of both baseline and week 30 values.

^a Mavacamten (n = 117), placebo (n = 122).

^b Mavacamten (n = 120), placebo (n = 125).

^c Due to the smaller numbers evaluable for patient-reported outcome endpoints, additional post hoc analyses compared the reasons for missing data.

Source: Olivotto et al. (2020)

EXPLORER-HCM: post-exercise left ventricular outflow tract gradient change

CI = confidence interval; LVOT = left ventricular outflow tract; SD = standard deviation.

Source: Olivotto et al. (2020)

Appendiks 8: Observerte og imputerte NYHA-klasse målinger per studiearm

Tabell 42: Observerte og imputerte NYHA-klasse målinger per studiearm (kilde: BMS)

Tidspunkt	Mavakamten + BB/CCB			BB/CCB monoterapi		
	n	Observert	Imputert ^a	n	Observert	Imputert ^a
Uke 0	123	123	0	128	128	0
Uke 4	123	119	4	128	121	7
Uke 6	123	116	7	128	115	13
Uke 8	122	119	3	127	125	2
Uke 12	122	116	6	127	120	7
Uke 14	121	111	10	127	122	5
Uke 18	121	119	2	127	126	1
Uke 22	121	119	2	127	125	2
Uke 26	121	120	1	126	125	1
Uke 30	121	119	2	126	124	2
Uke 38 ^b				125	109	16
Start av EXPLORER-LTE (Uke 46) ^c				116	116	0

BB = betablokker; CCB = kalsiumantagonist; HCM = hypertrofisk kardiomyopati; NYHA = New York Heart Association. Følgende seponeringer ble observert: I løpet av de første 30 ukene til EXPLORER-HCM studien, ble en pasient observert sist ved uke 6 og en pasient ved uke 12 i mavakamtenarmen. I placeboarmen var en pasient sist observert ved uke 6, en ved uke 22, og en ved uke 30. Videre, 9 pasienter som var i placeboarmen ikke observert i den langsiktige forlengelsen.

^a Imputeringer gjort i den kliniske studierapporten.

^b I EXPLORER-HCM studien seponert pasienter ved uke 30, og dermed er ikke vurderinger etter uke 30 inkludert.

^c Gjennomsnittlig antall dager mellom uke 38 og starten av EXPLORER-LTE var 59,7 (standardavvik 561; 3-262 dager). Dette er referert til som uke 46.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Bristol Myers Squibb (BMS) takker for muligheten til å kommentere metodevurderingsrapporten. Først og fremst, mener BMS at rapporten er godt skrevet og gir en balansert fremstilling av behandlingen og de ulike aspekter ved å ta mavakamten i bruk i norsk klinisk praksis. Allikevel mener vi det er behov for å belyse noen forhold som er relevante å ta stilling til i beslutningssammenheng.

Kommentarer til IKER beregningene:

- I punkt 4.2 sier DMP: "Usikkerheten trekker i retning av både lavere og høyere IKER". BMS mener at dette ikke gir et riktig bilde av DMP sin hovedanalyse, der usikkerheten i hovedsak trekker mot en lavere IKER. I BMS sin innsendte hovedanalyse er det riktig at usikkerheten i større grad trekker i begge retninger, men dersom DMP sin hovedanalyse legges til grunn bør usikkerheten i all hovedsak tolkes positivt. BMS anerkjenner usikkerheten forbundet med å estimere kostnadseffektiviteten til mavakamten i mangel på langtidsdata, men mener samtidig det er gode praktiske og etiske årsaker til at det er urimelig å forvente sikrere data på nåværende tidspunkt. Basert på resultatene fra den randomiserte studien, ville det for en kronisk sykdom som dette ikke ansees som etisk akseptabelt å opprettholde randomiseringen for å dokumentere langtids effekt på endepunkter som død.
- Antagelsene DMP legger til grunn i sin hovedanalyse er plausible, men BMS legger imidlertid merke til at samtlige endringer fra BMS sin hovedanalyse ligger i den konservative enden av plausible utfall. Dette er årsaken til at all vesentlig beslutningsusikkerhet peker mot at IKER er lavere enn estimert. BMS ønsker å fremheve noen av de mest virkningsfulle forutsetningene nedenfor:
 - **Dødelighet** – DMP velger dødelighetsestimatene basert på SHaRE-analysen i stedet for Wang et al. Ingen av studiene er perfekte, men det er verdt å merke seg at Wang et al. studien inkluderte 85 % flere pasienter enn SHaRE-analysen og skilte mellom dødelighet for NYHA klasse III og IV-pasienter. Ved å bruke Wang et al. estimer vil det føre til en lavere IKER, som DMP beskriver i rapporten.
 - **Sykdomsprogresjon** – DMP velger å anta samme naturlige sykdomsprogresjon over tid for både mono BB/CCB-terapi og mavakamten-kombinasjonsbehandlingen. Gitt mangelen på langtidsdata er utviklingen selvfølgelig usikker, men EXPLORER-LTE-dataene viser fortsatt effekt på NYHA-klassen selv etter om lag 3 år – noe som tyder på en lavere naturlig sykdomsprogresjon. Å anta ulik sykdomsprogresjon mellom behandlinger vil føre til en lavere IKER.
 - **Nyttevekter** – DMP har valgt å redusere de pasientrapporterte nyttevektene fra studien. Selv om bekymringene for HALO-effekten er forståelige, er en justering av de faktiske pasientrapporterte dataene basert på antakelser om ingen data også svært usikker. Bruk av de faktiske pasientrapporterte dataene fra studien vil føre til en lavere IKER.
 - **Patentutløp og generisk legemiddelinnføring** – DMP aksepterer ikke modellering av patentutløp på prisen på mavakamten. Patentutløp og innføring av generiske legemidler er ikke alltid relevant for metodevurderinger fordi behandlingsvarigheten ofte er kortere enn tiden til patentutløp. Dette er imidlertid ikke tilfelle for mavakamten. I BMS-analysen forventes det at 43 % av pasientene fortsetter å motta mavakamten etter 10 år, da det forventes å være generisk konkurranse. Gitt prisen som følger av generisk konkurranse, vil en stor del av den modellerte anskaffelseskostnaden for mavakamten være overestimert dersom generiske legemidler ikke tas i betraktning. Å anta en prisinnvirkning ved patentutløp vil gi en mer realistisk beregning av kostnadseffektiviteten og føre til en lavere IKER.

Som beskrevet over, har DMP valgt de mest konservative forutsetningene for de mest virkningsfulle variablene i modellen. Dersom antagelsene endres i retning av våre forslag over for disse fire variablene, ville IKER vært

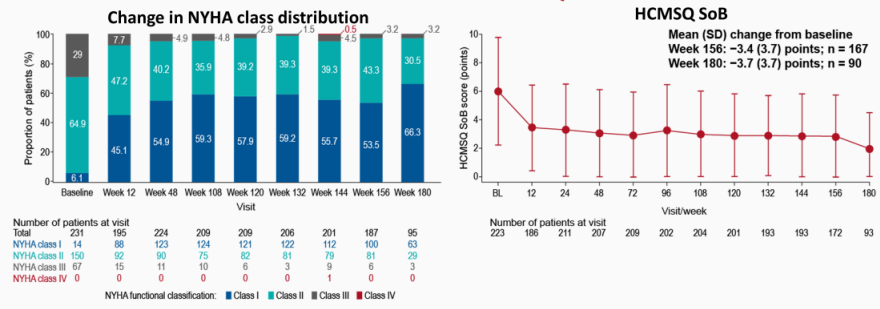
NOK 769 536 i stedet for NOK 1 574 948. BMS erkjenner at begge anslagene er usikre, men representerer plausible utfall. Istedenfor å velge de mest konservative forutsetningene, mener vi at en riktigere vurdering vil være et scenario som ligger mellom de to IKER-estimatene (NOK 769 536 og NOK 1 574 948), og håper dette tas med i vurderingene for beslutning.

Langtidseffekt av Mavacamten

Nylig publisert 3,5 årsdata fra EXPLORER-LTE studien viser at, mavacamten behandling hos pasienter med obstruktiv HCM resulterte i vedvarende forbedringer over 180 uker:

- Ekkokardiografiske mål og NT-proBNP-nivåer
- NYHA-klasse og pasientrapporterte utfall (HCMSQ SoB)
- Langsiktige sikkerhetsdata viste at mavacamten ble godt tolerert, uten at det ble observert nye sikkerhetssignaler
- Alle forekomster av LVEF < 50 % var reversible etter behandlingsavbrudd
- Ved 180 uker var 211 (91,3%) av 231 pasienter som ble inkludert fortsatt med i studien

NYHA class distribution and HCMSQ SoB score over time

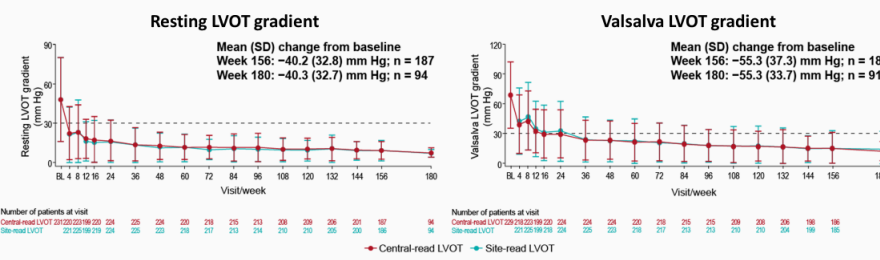


- Overall, 108 patients (46.8%) achieved a complete response^a during the study and retained a complete response until the data cutoff
- Rapid improvement in HCMSQ SoB score from baseline was observed with mavacamten treatment during the first 12 weeks and was sustained through weeks 156 and 180

Baseline is defined as the last nonmissing measurement before the first dose of mavacamten in MAVA-LTE. When the mean value minus the SD value was < 0 in the HCMSQ SoB figure, the lower error bar was set to 0 (weeks 48, 72, 108, 120, 144, 156, and 180). ^aDefined as achieving NYHA class I and a Valsalva LVOT gradient of ≤ 30 mm Hg. BL, baseline; HCMSQ SoB, Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath; LTE, long-term extension; LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation

ESC Congress 2024
 London & Online

Sustained improvements in LVOT gradients over 3.5 years of treatment



- Improvements in resting and Valsalva LVOT gradients with mavacamten treatment were sustained through weeks 156 and 180, as confirmed by both site-read and central-read echocardiograms
- Overall, 191 patients (82.7%) achieved a central-read Valsalva LVOT gradient of ≤ 30 mm Hg – indicative of no obstruction – during the study and remained at or below the 30 mm Hg threshold until the data cutoff

Baseline is defined as the last nonmissing measurement before the first dose of mavacamten in MAVA-LTE. The dotted lines represent the threshold for nonobstruction

BL, baseline; LTE, Long-Term Extension; LVOT, left ventricular outflow tract; SD, standard deviation

ESC Congress 2024
 London & Online

Ref. [Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy | European Heart Journal | Oxford Academic \(oup.com\)](https://doi.org/10.1177/20488726231200000)

Andre kommentarer

Det innovative aspektet ved mavakamten er ikke beskrevet i sin helhet i rapporten. Mavakamten er den første medisinen som direkte retter seg mot sykdommens etiologi ved å påvirke sarkomerene, dette fører til en reduksjon av tykkelsen på hjertets skillevegg og gir en symptomlindring. Dette er den første effektive, trygge og innovative behandlingen for disse pasientene. BMS har over tid støttet den politiske målsettingen om forskning og innovasjon og har startet en studie med mavakamten på 3 lokaliteter i Norge. BMS håper at innovasjonsaspektet ved mavakamten også vektlegges i en helhetlig vurdering om innføring.

BMS håper Beslutningsforum vil hensynta kommentarene våre slik at det fattes en mest mulig opplyst beslutning om hvorvidt mavakamten oppfyller prioriteringskriteriene.