

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive
Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III))

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Januar 2024 (BAnz AT 16.02.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mavacamten wie folgt ergänzt:**

Mavacamten

Beschluss vom: 1. Februar 2024
In Kraft getreten am: 1. Februar 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2023):

Camzyos wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II – III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-76) und dem Addendum (A23-132), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|---|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | ↑ | Vorteile bei der Symptomatik (HCMSQ Gesamtscore sowie PGIC und PGIS). |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↑ | Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS). |
| Nebenwirkungen | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie EXPLORER-HCM: RCT über 30 Wochen; Mavacamten versus Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe)

Mortalität

| Endpunkt | Mavacamten + Tnäm | | Placebo + Tnäm | | Mavacamten + Tnäm vs. Placebo + Tnäm RR [95 %-KI]; p-Wert |
|-------------------------------|-------------------|--|----------------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesamtmortalität ^a | k. A. | | | | |

Morbidität

| Endpunkt | Mavacamten + Tnäm | | Placebo + Tnäm | | Mavacamten + Tnäm vs. Placebo + Tnäm RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--------------------|-------------------|--|----------------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Symptomatik | | | | | |
| PGIC ^b | 102 | 87 (85,3) | 88 | 47 (53,4) | 1,62 [1,31; 2,00]; < 0,001 ^c |

| Endpunkt | Mavacamten + Tnäm | | Placebo + Tnäm | | Mavacamten + Tnäm vs. Placebo + Tnäm |
|-------------------|-------------------|---|----------------|---|---------------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| PGIS ^d | 98 | 53 (54,1) | 86 | 32 (37,2) | 1,54 [1,12; 2,12]; 0,008 ^c |

| Endpunkt | Mavacamten + Tnäm | | | Placebo + Tnäm | | | Mavacamten + Tnäm vs. Placebo + Tnäm |
|--|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg) ^f | 97 | 356,2 (38,0) | -8,3 [-14,7; -1,9] ^g | 88 | 352,4 (39,4) | 2,6 [-4,1; 9,2] ^g | -10,85 [-18,70; -3,01]; 0,007 ^g SMD: -0,40 [-0,69; -0,11] |
| Symptomatik | | | | | | | |
| HCMSQ Gesamtscore ⁱ | 94 | 3,1 (1,5) | -1,3 [-1,6; -1,0] ^j | 82 | 2,9 (1,8) | -0,5 [-0,8; -0,1] ^j | -0,87 [-1,25; -0,48]; < 0,001 ^j SMD: -0,67 [-0,97; -0,37] |
| Kurzatmigkeit | 94 | 4,7 (2,5) | -2,3 [-2,8; -1,8] ^j | 82 | 4,3 (3,1) | -0,5 [-1,1; 0,0] ^j | -1,75 [-2,43; -1,07] ^j |
| Fatigue | 94 | 1,3 (0,7) | -0,4 [-0,6; -0,3] ^j | 82 | 1,3 (0,8) | -0,2 [-0,4; -0,1] ^j | -0,23 [-0,41; -0,05] ^j |
| kardiovaskuläre Symptome | 94 | 1,7 (1,5) | -0,8 [-1,1; -0,6] ^j | 82 | 1,7 (1,6) | -0,3 [-0,5; 0,0] ^j | -0,57 [-0,88; -0,26] ^j |

| Endpunkt | Mavacamten + TnäM | | | Placebo + TnäM | | | Mavacamten + TnäM vs. Placebo + TnäM |
|---|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^k | 89 | 70,5 (19,1) | 9,0 [5,1; 12,9] ^j | 77 | 68,2 (19,8) | 1,3 [-2,8; 5,5] ^j | 7,62 [2,55; 12,69]; 0,003 ^j SMD: 0,46 [0,15; 0,77] |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Mavacamten + TnäM | | | Placebo + TnäM | | | Mavacamten + TnäM vs. Placebo + TnäM |
|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| KCCQ-OSS ^l | 87 | 67,6 (17,3) | 15,0 [11,7; 18,3] ^j | 76 | 65,2 (19,7) | 6,4 [3,0; 9,9] ^j | 8,58 [4,49; 12,66]; < 0,001 ^j SMD: 0,64 [0,33; 0,96] |
| körperliche Einschränkung | 87 | 71,2 (18,3) | 13,0 [9,2; 16,7] ^j | 76 | 70,3 (19,6) | 1,9 [-2,1; 5,8] ^j | 11,11 [6,34; 15,89] ^j |
| psychische Lebensqualität | 87 | 55,8 (23,7) | 17,8 [13,4; 22,1] ^j | 76 | 54,4 (22,3) | 9,0 [4,5; 13,5] ^j | 8,75 [3,31; 14,18] ^j |
| soziale Einschränkung | 87 | 72,1 (21,2) | 14,5 [10,3; 18,6] ^j | 76 | 67,4 (24,5) | 6,0 [1,6; 10,4] ^j | 8,47 [3,19; 13,74] ^j |

| Endpunkt | Mavacamten + TnäM | | | Placebo + TnäM | | | Mavacamten + TnäM vs. Placebo + TnäM |
|---------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | N ^e | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI] | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Symptome (KCCQ-TSS) | 87 | 71,4 (16,8) | 12,8 [9,3; 16,2] ^j | 76 | 68,7 (21,8) | 6,2 [2,6; 9,8] ^j | 6,56 [2,25; 10,87] ^j |

Nebenwirkungen^m

| Endpunkt | Mavacamten + TnäM | | Placebo + TnäM | | Mavacamten + TnäM vs. Placebo + TnäM |
|---|-------------------|---|----------------|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| UE (ergänzend dargestellt) | 110 | 99 (90) | 100 | 83 (83) | – |
| SUE | 110 | 14 (12,7) | 100 | 8 (8) | 1,65 [0,70; 3,86]; 0,252 ^c |
| Abbruch wegen UE | 110 | 2 (1,8) | 100 | 1 (1) | 1,94 [0,17; 22,18]; 0,594 ^c |
| Störung in der Systole (PT, SUE) ⁿ | k. A. | | | | |

- a. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Ereignis (0,8 %) im Kontrollarm auf. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen.
- b. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“) zu Woche 30
- c. Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); 95 %-KI und p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation
- d. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn
- e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f. Patientinnen und Patienten beurteilen ihr subjektives Belastungsempfinden während der CPET minütlich auf der RPE-Skala nach Borg von 6 (überhaupt nicht anstrengend) bis 20 (maximal anstrengend) zu Studienbeginn und Woche 30. Die Fläche unter den Borg-Scores ergibt einen Wertebereich zwischen 132 bis 440. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten ein geringeres Belastungsempfinden.
- g. Kovarianzanalyse adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn sowie den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); die MD stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Änderungen von Studienbeginn zu Woche 30 dar.
- h. Dauer zwischen Beginn und regulärem Ende der CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome
- i. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 12,5).
- j. MMRM adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn sowie nach den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); die MD stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Änderungen von Studienbeginn zu Woche 30 dar.
- k. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- l. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- m. Nebenwirkungen wurden im gesamten Studienverlauf bis Woche 38 (Studienende) erhoben.
- n. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Ereignis (0,8 %) im Interventionsarm auf.

Verwendete Abkürzungen: CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TnÄM: Therapie nach ärztlicher Maßgabe; UE: unerwünschtes Ereignis; TSS: total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)

ca. 18 900 – 19 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Camzyos (Wirkstoff: Mavacamten) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mavacamten hat durch in der Therapie mit Kardiomyopathie erfahrene Ärztinnen und Ärzte zu erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu Risiken hinsichtlich einer embryofetalen Toxizität, einer Herzinsuffizienz, zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie zur Dosisfindung in Abhängigkeit des individuellen CYP2C19-Phänotyps.

Vor Einleitung der Therapie mit Mavacamten ist eine Echokardiographie durchzuführen und zu bestätigen, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patientinnen und Patienten 55 % beträgt.

Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten für CYP2C19 zu genotypisieren, um die patientenindividuelle Dosierung von Mavacamten bestimmen zu können. Bei gebärfähigen Patientinnen muss vor Behandlungsbeginn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Mavacamten | 25 784,94 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 170,19 € |
| Gesamt | 25 955,13 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem | |
| Nicht-vasodilatierende Betablocker | |
| Propranolol | 146,95 € - 245,86 € |
| Bisoprolol | 43,36 € - 50,22 € |
| Metoprolol | 40,15 € - 61,50 € |
| Atenolol | 52,82 € - 85,08 € |
| Betaxolol | 23,31 € - 46,61 € |
| Sotalol | 200,60 € |
| Calciumantagonisten | |
| Verapamil | 135,78 € - 183,52 € |
| Diltiazem | 237,29 € - 271,93 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken