

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mavacamten (Camzyos) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten.....	14
2.5	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.....	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mavacamten am 1. August 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Juli 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mavacamten nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mavacamten (Camzyos) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mavacamten:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie bei Erwachsenen ist neben Mavacamten nur der Wirkstoff Propranolol zugelassen.
- zu 2. In der vorliegenden Indikation kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der neue Wirkstoff Mavacamten soll zur Behandlung einer symptomatischen HOCM bei Erwachsenen eingesetzt werden. In diesem Anwendungsgebiet ist neben dem zu bewertenden Wirkstoff Mavacamten nur der Wirkstoff Propranolol zugelassen.

Bei der symptomatischen HOCM handelt es sich um eine schwere, seltene Erkrankung. Es liegen in diesem Anwendungsgebiet keine großen, randomisierten Studien vor. Insgesamt ist die Evidenz im betrachteten Anwendungsgebiet limitiert.

Bei der im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführten Evidenzrecherche wurde die AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy, 2020² als relevante Leitlinie identifiziert. Im Oktober 2023 wurde eine weitere Leitlinie zum Management von Kardiomyopathien von der European Society of Cardiology (ESC) veröffentlicht³.

Die AHA/ACC-Leitlinie Hypertrophe Kardiomyopathie empfiehlt mit Empfehlungsklasse 1 und dem Evidenzlevel B-NR (nicht randomisierte Studien) „In patients with obstructive HCM and symptoms attributable to LVOTO [left ventricular outflow tract obstruction], nonvasodilating beta-blockers, titrated to effectiveness or maximally tolerated doses“. Sofern diese nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, werden mit Empfehlungsklasse 1, Evidenzlevel B-NR für Verapamil (nicht randomisierte Studien) bzw. Evidenzlevel C-LD für Diltiazem (eingeschränkte Datenlage) die folgenden Therapieoptionen genannt: „In patients with obstructive HCM and symptoms attributable to LVOTO, for whom beta-blockers are ineffective or not tolerated, substitution with non-dihydropyridine calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem) is recommended“. Diese Empfehlungen werden durch die neue ESC-Leitlinie zur Kardiomyopathie untermauert.

Obwohl in der Wirkstoffklasse der nicht-vasodilatierenden Betablocker ausschließlich der Wirkstoff Propranolol explizit in der zu bewertenden Indikation zugelassen ist, wird in den relevanten Leitlinien insgesamt die Wirkstoffklasse der nicht-vasodilatierenden Betablocker empfohlen.

Da β 1-Rezeptor-selektive Betablocker (z.B. Bisoprolol, Metoprolol) kardioselektiv wirken, sind sie in der vorliegenden kardiovaskulären Indikation im Vergleich zu nicht selektiven Betablockern bei einer relevanten Patientenpopulation, für die Propranolol nicht geeignet ist, regelhaft vorzuziehen.

Darüber hinaus kommen nicht alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker in

² 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000937>

³ 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

Frage, so dass für diese Patientenpopulation auch die nachrangig genannten Empfehlungen der Leitlinien berücksichtigt werden. Konkret werden bei Nichtansprechen oder Kontraindikation auf einen Betablocker die Calciumkanalblocker Verapamil und Diltiazem als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation angesehen.

Somit wird bei der schweren und seltenen Erkrankung HOCM der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen für relevante Patientengruppen als medizinisch notwendig erachtet. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für eine relevante Patientengruppe dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Wirkstoff Propranolol regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Abschließend kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass für Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Begleiterkrankungen adäquat behandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mavacamten wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III), liegt für Mavacamten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM vor.

Bei der Studie EXPLORER-HCM handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in die insgesamt 251 Erwachsene mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klassen II oder III mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 55 % eingeschlossen wurden. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Mavacamten (N = 123) versus Placebo (N = 128) randomisiert. In beiden Studienarmen war eine patientenindividuelle leitliniengerechte medikamentöse Begleittherapie der HOCM möglich.

Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten (bspw. einer KHK, paroxysmalem Vorhofflimmern oder einem atrioventrikulären Block 2. Grades), aber auch Patientinnen und Patienten mit typischen Symptomen der HOCM (z. B. Synkopen und ventrikulären Tachyarrhythmien) wurden aufgrund der umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien nicht in der Studie untersucht.

Das Design der Studie umfasste eine 30-wöchige Behandlungsphase, an die sich eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo anschloss. Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt klinisches Ansprechen. Des Weiteren wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Als Teil des Randomisierungsprozesses wurde neben der Stratifizierung nach der HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) auch eine Stratifizierung nach NYHA-Klasse (II vs. III), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung zu einer Magnetresonanz-Substudie (ja vs. nein) vorgenommen.

Relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse der Teilpopulation berücksichtigt, die eine HOCM-Begleittherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem erhielt (Mavacamten N = 110, Placebo N = 100). In der Studie EXPLORER-HCM finden sich sowohl Angaben zu HOCM-spezifischen Begleittherapien als auch Angaben zu jeglichen Begleittherapien. Bei der Bildung der Teilpopulation berücksichtigte der pharmazeutische Unternehmer diejenigen Patientinnen und Patienten, die jegliche Begleittherapie mit einem der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Wirkstoffe erhielten. Daten der Patientinnen und Patienten, die vasodilatierende Betablocker, andere Calciumkanalblocker oder eine Kombinationstherapie als Begleitbehandlung erhielten, werden hingegen nicht in die Betrachtungen zur Nutzenbewertung einbezogen.

Anpassungen der HOCM-Begleittherapie im Laufe der Studie waren gemäß Studienprotokoll ausschließlich bei Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken vorgesehen.

In der betrachteten Teilpopulation betrug der Anteil der Personen, die eine höhergradige Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit durch ihre Herzerkrankung (NYHA-Klasse III) aufwiesen, 25 % im Interventionsarm bzw. 30 % im Vergleichsarm. Angaben wie viele dieser Patientinnen und Patienten gleichzeitig einen Linksventrikulären-Ausflusstrakt(LVOT)-

Gradienten > 50 mmHg zeigten und somit gegebenenfalls gemäß den Leitlinienempfehlungen für eine invasive Therapie in Frage gekommen wären, liegen nicht vor.

Aus den zur Nutzenbewertung vorliegenden Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Studienteilnehmende ein fachinformationskonformes Dosierungsschema von Mavacamten erhielten. Entgegen der Angaben der Fachinformation gab es in der Studie EXPLORER-HCM kein Phänotyp-abhängiges Dosierungsschema für Mavacamten. Dies scheint jedoch vernachlässigbar, da nur 2 % der Patientinnen und Patienten langsame CYP19-Metabolisierer waren. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Studie zur patientenindividuellen DosisEinstellung neben den in der Fachinformation benannten Kriterien *linksventrikulärer-Ausflusstrakt(LVOT)-Gradient* und *LVEF* zusätzlich die *Plasmakonzentration von Mavacamten* herangezogen. Weiterhin konnten Dosiserhöhungen in der Studie bereits ab Woche 8 erfolgen, wohingegen diese laut Fachinformation erst ab Woche 12 vorgesehen sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde, vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Todesfall im Vergleichsarm auf.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand des Belastungsempfindens (RPE-Skala nach Borg), der Symptomatik (HCMSQ Gesamtscore sowie PGIC und PGIS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) dargestellt.

Belastungsempfinden – mittels RPE-Skala nach Borg

Zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienwoche 30 wurden kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen (CPET) mit ansteigender Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer mit angeschlossenem Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten vor und mütlich während der Untersuchung ihr Belastungsempfinden auf einer RPE-Skala nach Borg von 6 bis 20 anzugeben (6: „überhaupt nicht anstrengend“, 20: „maximal anstrengend“). Bei anormalen klinischen Symptomen oder anormalem EKG war ein vorzeitiger Abbruch der Untersuchung durch die Studienteilnehmenden oder die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt möglich.

Obwohl im Studienprotokoll und im statistischen Analysenplan des pharmazeutischen Unternehmers keine Präspezifikation hinsichtlich der RPE-Skala nach Borg vorlag, wird das Messinstrument als geeignet zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunktes Belastungsempfindens angesehen.

Zwar zeigt sich für den Endpunkt Belastungsempfinden ein statistisch signifikanter Vorteil von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Der im Nutzenbewertungsdossier ebenfalls dargestellte Endpunkt maximale Belastungszeit wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da dieser bereits im Rahmen der RPE-Skala nach Borg erfasst wurde.

Symptomatik – mittels Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Gesamtscore

Der HCMSQ ist ein Fragebogen zur Erfassung der HOCM-spezifischen Symptome Kurzatmigkeit, Fatigue, Palpitationen, Brustschmerzen, Schwindel und Synkopen. Die Patientinnen und Patienten beantworten selbst Fragen in den 3 Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue und kardiovaskuläre Symptome. Für den HCMSQ-Gesamtscore werden diese Domänen als gewichtete Summe zusammengefasst (Skalenspannweite: 0 bis 12,5). Niedrige Werte entsprechen bei diesem Messinstrument einer besseren Symptomatik.

Die Ergebnisse des HCMSQ zur Erfassung der HOCM-Symptomatik zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mavacamten im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der Effekt wird als relevant erachtet, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt.

Symptomatik – mittels Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage zur Bewertung der gesamten Änderung der Symptomschwere seit Behandlungsbeginn. Die Bewertung erfolgt durch die Studienteilnehmenden auf einer 7-stufigen Skala mit Angaben zwischen „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren Gesundheitszustand zu Woche 30 als „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“ im Vergleich zu Behandlungsbeginn einschätzten, herangezogen.

Der PGIS besteht ebenfalls aus nur einer Frage mit der die Patientinnen und Patienten ihre Symptomschwere innerhalb der vergangenen Woche auf einer 5-stufigen Skala bewerten sollen („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil der Studienteilnehmenden berücksichtigt, der jegliche Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn berichtete.

Die Auswertungen des PGIC und des PGIS zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn zeigen jeweils statistisch signifikante Vorteile für Mavacamten zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen mit Placebo zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitszustand – mittels visueller Analogskala des Fragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mit Hilfe der EQ-5D VAS. Mittels der EQ-5D VAS schätzten die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) selbst ein.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Mavacamten gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe beobachtet werden. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz

liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Kombinierter Endpunkt klinisches Ansprechen

Der primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM *klinisches Ansprechen* ist eine Kombination der Komponenten Verbesserung des Werts der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) und Verbesserung bzw. Stabilisierung der NYHA-Klasse. Laborparameter wie der pVO_2 -Wert werden bei fehlendem Nachweis ihrer Eignung als Surrogatparameter als nicht patientenrelevant eingestuft. Darüber hinaus bildet die Klassifikation nach NYHA vornehmlich den Schweregrad der Erkrankung ab, so dass Folgekomplikationen und Symptome nicht hinreichend adressiert werden.

Der Endpunkt wird aufgrund dieser Limitationen nicht für die Nutzenbewertung von Mavacamten berücksichtigt. Ereignisse der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität können über andere patientenrelevante Endpunkte direkt gemessen und abgebildet werden.

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire-Overall Summary Score (KCCQ-OSS)

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die Studienteilnehmenden selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptomhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS herangezogen.

Für den KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mavacamten gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt, wird der Effekt als relevant eingestuft.

Nebenwirkungen

SUEs

Für die bewertete Population ergab sich in der Studie EXPLORER-HCM zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Auswertung des Endpunktes SUEs.

Abbruch wegen UEs

Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mavacamten und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt Störung in der Systole (PT, SUEs) liegen keine separaten Daten für die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelte Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation wurde 1 Ereignis in der mit Mavacamten behandelten Patientengruppe beobachtet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EXPLORER-HCM (jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe) zu Woche 30 vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die eine HOCM-Begleittherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem erhielt.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegen keine separaten Daten für die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelte Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Todesfall im Vergleichsarm auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich zu Studienwoche 30 bei dem Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels HCMDQ, PGIC sowie PGIS) statistisch signifikante Vorteile für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Belastungsempfinden (erhoben mittels RPE-Skala nach Borg) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich keine relevanten Vorteile für Mavacamten.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) zeigt sich für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch bei Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ergeben sich somit zu Woche 30 sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die als beträchtlich eingestuft werden. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber.

Vor diesem Hintergrund wird für Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der EXPLORER-HCM-Studie, einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik (PGIC) und zu Nebenwirkungen als niedrig bewertet. Der hohe Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Studienteilnehmender führt jedoch für die Endpunkte Belastungsempfinden, Symptomatik (HCMSQ und PGIS), Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu einem hohen Verzerrungspotential.

Ungeachtet des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene bestehen Unsicherheiten dahingehend, wie viele Studienteilnehmende Mavacamten zulassungskonform erhielten. Für die patientenindividuelle Doseinstellung wurde neben den in der Fachinformation benannten Kriterien *LVOT-Gradient* und *LVEF* zusätzlich die *Plasmakonzentration von Mavacamten* berücksichtigt. Darüber hinaus waren Dosiserhöhungen in der Studie bereits ab Woche 8 möglich, wohingegen diese laut Fachinformation erst ab Woche 12 vorgesehen sind.

Zudem bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob die betrachtete Teilpopulation zu Beginn der Studie sowie im Studienverlauf optimal auf die Begleittherapie eingestellt war. So fehlen beispielsweise Angaben dazu, ob alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf die maximal tolerierte Dosis an Betablockern eingestellt waren, oder ob bei den Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn einen Calciumkanalblocker erhielten, eine Unverträglichkeit oder nicht ausreichende Wirksamkeit von Betablockern vorlag. Da die Studienmedikation während der Studie nur bei Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken angepasst werden konnte, ist insgesamt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine optimal angepasste Begleittherapie erhalten haben.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Camzyos mit dem Wirkstoff Mavacamten. Mavacamten ist zugelassen zur Behandlung der symptomatischen (NYHA Klasse II – III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten wurde die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EXPLORER-HCM (jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe) vorgelegt. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wird die Teilpopulation betrachtet, die eine HOCM-Begleittherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem erhielt.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegen keine Daten für die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelte Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Todesfall im Vergleichsarm auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich bei dem Endpunkt Symptomatik statistisch signifikante Vorteile für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Belastungsempfinden und Gesundheitszustand zeigen sich keine relevanten Vorteile für Mavacamten.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch bei Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Den statistisch signifikanten Vorteilen für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft, da sich hinsichtlich des zulassungskonformen Einsatzes von Mavacamten in der Studie und hinsichtlich der optimalen Einstellung der Begleittherapie Unsicherheiten ergeben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Unter anderem führt die Ermittlung der Fallzahlen auf Grundlage mehrerer, zum Teil unspezifischer ICD-Codes zur Kardiomyopathie sowohl zu unterschätzenden als auch zu überschätzenden Faktoren der Patientenzahlen. Eine Quantifizierung des Ausmaßes dieser gegenläufigen Effekte ist nicht möglich. Darüber hinaus ist die Eignung der zur Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NYHA Klasse II und III herangezogenen Publikation aufgrund einer zur Zielpopulation verschiedenen Studienpopulation fraglich.

Basierend auf der Annahme einer ansteigenden Prävalenz, ist davon auszugehen, dass die Fallzahlen für das aktuelle Jahr höher liegen als die angegebenen Schätzungen, welche auf Daten aus dem Jahr 2019 beruhen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächst höhere bzw. niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Die Wirkstoffe Bisoprolol, Sotalol, Verapamil und Diltiazem sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Zur Kostendarstellung wurden vor dem Hintergrund der

fehlenden Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Nistri S et al.⁴, Dybro AM et al.⁵, Tendera M et al.⁶ und Elliott PM et al.⁷ herangezogen.

Die Wirkstoffe Metoprololtatrat, Atenolol und Betaxolol sind in der betrachteten Indikation ebenfalls nicht zugelassen. Zur Kostendarstellung wird auf Dosierungsempfehlungen aus den Äquivalenzdosistabellen für Betablocker der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker abgestellt⁸.

Der Betablocker Nadolol ist in Deutschland aktuell nicht zugelassen und wird aus diesem Grund nicht bei der Kostendarstellung berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mavacamten	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
Propranolol	Kontinuierlich, 3 - 4 x täglich	365,0	1	365,0
Bisoprolol ⁴	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Metoprolol ⁸	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Atenolol ⁸	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Betaxolol ⁸	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Sotalol ⁶	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

⁴ Nistri S et al., β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2012 Sep 1;110(5):715-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.051. Epub 2012 May 24. PMID: 22633205.

⁵ Dybro AM et al., Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021 Dec 21;78(25):2505-2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065. PMID: 34915981.

⁶ Tendera M et al., Effect of Sotalol on Arrhythmias and Exercise Tolerance in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiology 1 May 1993; 82 (5): 335–342. <https://doi.org/10.1159/000175883>.

⁷ Elliott PM 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; 35(39):2733-79j

⁸https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Arzneimittelkommission/Aequivalenzdosistabellen/Betablocker_Vergleichstabelle.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Calciumantagonisten				
Verapamil ⁷	Kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Diltiazem ⁷	Kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mavacamten	2,5 mg – 15 mg	2,5 mg – 15 mg	1 x 2,5 mg – 1 x 15 mg	365,0	365 x 2,5 mg – 365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem					
Nicht-vasodilatierende Betablocker					
Propranolol	10 mg – 40 mg	30 mg – 160 mg	3 x 10 mg – 4 x 40 mg	365,0	1 095 x 10 mg – 1 460 x 40 mg
Bisoprolol ⁴	5 mg – 10 mg	5 mg – 10 mg	1 x 5 mg – 1 x 10 mg	365,0	365 x 5 mg – 365 x 10 mg
Metoprolol ⁸	50 mg – 200 mg	50 mg – 200 mg	1 x 50 mg – 1 x 200 mg	365,0	365 x 50 mg – 365 x 200 mg
Atenolol ⁸	25 mg – 100 mg	25 mg – 100 mg	1 x 25 mg – 1 x 100 mg	365,0	365 x 25 mg – 365 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Betaxolol ⁸	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	0,5 x 20 mg – 1 x 20 mg	365,0	182,5 x 20 mg – 365 x 20 mg
Sotalol ⁶	320 mg	320 mg	2 x 160 mg	365,0	730 x 160 mg
Calciumantagonisten					
Verapamil ⁷	40 mg – 240 mg	120 mg – 480 mg	3 x 40 mg – 2 x 240 mg	365,0	1 095 x 40 mg – 730 x 240 mg
Diltiazem ⁷	60 mg – 180 mg	180 mg – 360 mg	3 x 60 mg – 2 x 180 mg	365,0	1 095 x 60 mg – 730 x 180 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mavacamten 2,5 mg	98 HKP	7 341,04 €	2,00 €	415,96 €	6 923,08 €
Mavacamten 15 mg	98 HKP	7 341,04 €	2,00 €	415,96 €	6 923,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propranolol 10 mg ⁹	100 TAB	15,77 €	2,00 €	0,35 €	13,42 €
Propranolol 40 mg ⁹	100 TAB	19,49 €	2,00 €	0,65 €	16,84 €
Bisoprolol 5 mg ⁹	100 FTA	14,10 €	2,00 €	0,22 €	11,88 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bisoprolol 10 mg ⁹	100 FTA	16,14 €	2,00 €	0,38 €	13,76 €
Metoprolol 50 mg ⁹	100 TAB	13,14 €	2,00 €	0,14 €	11,00 €
Metoprolol 200 mg ⁹	100 RET	19,50 €	2,00 €	0,65 €	16,85 €
Atenolol 25 mg ⁹	100 FTA	16,91 €	2,00 €	0,44 €	14,47 €
Atenolol 100 mg ⁹	100 FTA	26,51 €	2,00 €	1,20 €	23,31 €
Betaxolol 20 mg ⁹	100 FTA	14,77 €	2,00 €	0,00 €	12,77 €
Sotalol 160 mg	100 TAB	31,04 €	2,00 €	1,56 €	27,48 €
Verapamil 40 mg ⁹	100 FTA	14,67 €	2,00 €	0,27 €	12,40 €
Verapamil 240 mg ⁹	100 RET	28,50 €	2,00 €	1,36 €	25,14 €
Diltiazem 60 mg ⁹	100 TAB	24,73 €	2,00 €	1,06 €	21,67 €
Diltiazem 180 mg ⁹	100 REK	41,65 €	2,00 €	2,40 €	37,25 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten; RET= Retard-Tablette; REK = Retard-Kapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie

Für Patientinnen und Patienten, die mit dem Wirkstoff Mavacamten behandelt werden, **ist** vor Behandlungsbeginn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie zu bestimmen.

CYP2C19-Genotypisierung

Weiterhin fallen für den Wirkstoff Mavacamten gemäß Fachinformation regelhaft Kosten zur Durchführung einer CYP2C19-Genotypisierung an, um die patientenindividuelle Dosierung von Mavacamten bestimmen und eine Überdosierung vermeiden zu können.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Mavacamten	Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie			
	Zusatzpauschale Kardiologie (GOP: 13545)	1	88,19 €	88,19 €
	CYP2C19-Genotypisierung			
	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Metabolisierungsstatus vor der Gabe von Mavacamten bei symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II≥III) (GOP: 32869)	1	82,00 €	82,00 €

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens

und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Mavacamten (Camzyos); Camzyos Hartkapseln; Stand: Juni 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mavacamten beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mavacamten beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Dezember 2023 16. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken