



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	50
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	123

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	148
5.4	Stellungnahme der DKG und DGIM	152
D.	Anlagen	163
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	163
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	175

A. Tragende Gründe und Beschluss

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(n) 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 Empfehlungsstufe 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 Empfehlungsstufe 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 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

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>

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 CYP2D6-Metabolisierer waren. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Studie zur patientenindividuellen Doseinstellung 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 minütlich 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 (pVO₂) und Verbesserung bzw. Stabilisierung der NYHA-Klasse. Laborparameter wie der pVO₂-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 (Symptommhäufigkeit 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

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
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
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

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
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
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 nabgabe- 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					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
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

⁹ Festbetrag

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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 28.02.2024 B4

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
	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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik					

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
PGIC ^b	102	87 (85,3)	88	47 (53,4)	1,62 [1,31; 2,00]; < 0,001 ^c
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.				

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
<p>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.</p> <p>b. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“) zu Woche 30</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>h. Dauer zwischen Beginn und regulärem Ende der CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome</p> <p>i. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 12,5).</p> <p>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.</p> <p>k. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>l. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>m. Nebenwirkungen wurden im gesamten Studienverlauf bis Woche 38 (Studienende) erhoben.</p> <p>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.</p>					
<p>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</p>					

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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses 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

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)

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).

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt mortalität ^a	k. A.				

Morbidität

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

Symptomatik

PGIC ^b	102	87 (85,3)	88	47 (53,4)	1,62 [1,31; 2,00]; < 0,001 ^c
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 Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	N ^e	Werte Studien- beginn 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
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 ^o	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	N ^o	Werte Studien- beginn 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 ^l 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
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 ein 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 minutlich 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; TnAM: 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 bis 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 (inklusive 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Mavacamten eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mavacamten
- **Handelsname:** Camzyos
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962)

Modul 1

(PDF 467,85 kB)

Modul 2

(PDF 472,97 kB)

Modul 3

(PDF 1,38 MB)

Modul 4A

(PDF 4,63 MB)

Modul 4A – Anhang 4G

(PDF 9,73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,33 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–I Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mavacamten (Camzyos)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mavacamten:

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

Stand der Information: Juli 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 571,00 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 138,09 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.12.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mavacamten - 2023-08-01-D-962*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.12.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–I)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Dezember 2023 um 15:36 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Mavacamten**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2023
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	22.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Hoppe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Hack	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Hr. Dr. Simang	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Hr. Prof. Dr. Ertl	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Hr. Prof. Dr. Knebel	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Meder	ja	ja	ja	ja	ja	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Mavacamten (Camzyos®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM). (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962) IQWiG-Bericht – Nr. 1663, Dossierbewertung, A23-76, Version 1.0, 24.10.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Mavacamten zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) [1, 2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Mehrwert von Mavacamten für Patient:innen mit HOCM</p> <p><u>Krankheitsbild:</u></p> <p>Die HOCM ist eine zumeist genetisch bedingte, chronisch-progrediente Herzerkrankung [3, 4].</p> <p>Die unspezifischen Symptome, wie z. B. Belastungsdyspnoe, Fatigue und Brustschmerzen, erschweren die Diagnosestellung [5, 6] und sind typischerweise variabel und dynamisch. Progrediente Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und ein erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben können mögliche Folgen der Erkrankung sein [4, 7-9]. Eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, psychosoziale Einschränkungen und eine verminderte Lebensqualität führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Patient:innen [10-12].</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf:</u></p> <p>Bisher fehlte eine zielgerichtete wirksame medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patient:innen mit HOCM. Das Fehlen adäquater</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Mavacamten wurde vom BfArM wie auch vom CHMP der EMA bestätigt [13, 14]. Die wenigen verfügbaren medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten mit nicht-vasodilatierenden Betablockern oder den Calciumantagonisten Verapamil oder Diltiazem werden lediglich zur Symptomlinderung eingesetzt, wobei ihr Einsatz durch Kontraindikationen und Nebenwirkungen limitiert ist [3, 6, 15, 16]. Außerdem ist lediglich der Wirkstoff Propranolol zur Behandlung der HOCM zugelassen [17].</p> <p>Selbst bei bestmöglich eingestellter Therapie bleiben die Patient:innen häufig symptomatisch. Somit besteht ein sehr hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen medikamentösen Therapien zur Behandlung der HOCM, die folgende positive Auswirkungen auf den/die Patient:in und das Krankheitsgeschehen haben sollten:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine unmittelbare Adressierung des krankheitsspezifischen Pathomechanismus der HOCM,• eine Verbesserung der Symptomatik sowie körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen,• eine Verbesserung der Lebensqualität und• ein bei guter Wirksamkeit gutes Verträglichkeitsprofil. <p><u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mavacamten:</u></p> <p>Mavacamten ist der erste und bisher einzige Wirkstoff aus der Substanzklasse der kardialen Myosininhibitoren, der zur Behandlung der HOCM zugelassen ist. Mit Mavacamten steht erstmalig ein Wirkstoff zur</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von HOCM-Patient:innen zur Verfügung, der unmittelbar die krankheitsspezifischen Pathomechanismen der HOCM adressiert [1].</p> <p>In der Studie EXPLORER-HCM wurde die Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für das gesamte Spektrum der klinischen Manifestation der HOCM gezeigt [18]: Eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, eine Abschwächung der HOCM-typischen und allgemeinen Symptomatik sowie eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit wurde insgesamt eine für die Patient:innen spürbare Verbesserung der HOCM-Erkrankung erreicht, und zwar bei gleichzeitig guter Verträglichkeit trotz zusätzlicher Gabe zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen. Zudem kann aufgrund der potenziellen strukturellen Verbesserung des Myokards durch Mavacamten die Krankheitslast der HOCM-Patient:innen stark reduziert werden.</p> <p>Somit adressiert Mavacamten direkt den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf nach einer zielgerichteten effektiven und verträglichen Therapie im Anwendungsgebiet HOCM.</p>	
<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) nimmt im nachfolgenden Abschnitt zu den folgenden <i>allgemeinen Anmerkungen</i> Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Berücksichtigung aller Patient:innen bei der Herleitung der zVT-konform behandelten Population unabhängig von der Therapierationale der zugrundeliegenden Begleittherapie 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Aufklärung der (vermeintlichen) Inkonsistenzen</p> <p>3. Adäquate Umsetzung der zVT in der Studie EXPLORER-HCM</p>	
<p>1. Berücksichtigung aller Patient:innen bei der Herleitung der zVT-konform behandelten Population unabhängig von der Therapierationale der zugrundeliegenden Begleittherapie</p> <p>Das IQWiG zieht in seiner Nutzenbewertung bei der Herleitung der bewertungsrelevanten Population die Tabelle 14.1.9.3 aus dem Appendix des Studienberichts heran. Aus dieser Tabelle werden jene Patient:innen seitens des IQWiGs selektiert, die in der Studie EXPLORER-HCM eine HOCCM-Begleittherapie ausschließlich aufgrund der HOCCM-Diagnose erhalten haben.</p> <p>Stellungnahme BMS</p> <p>Die Selektion nach der vom IQWiG herangezogenen Tabelle führt zu keiner sachgerechten Selektion der Patientenpopulation. Es wird dadurch lediglich eine Teilmenge der zVT-konform behandelten Patient:innen betrachtet. Dabei bleiben insbesondere diejenigen Patient:innen unberücksichtigt, die eine zVT-konforme HOCCM-Begleittherapie aufgrund anderer Gründe wie Komorbiditäten erhalten haben.</p> <p>Begründung</p> <p>Die Tabelle 14.1.9.3 im Anhang des Studienberichts listet die Anzahl und Häufigkeiten für sämtliche Begleitmedikationen jeglicher Art der Patient:innen auf. Zudem wird hier aus der Behandlungsdokumentation</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse der Teilpopulation berücksichtigt, die eine HOCCM-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 HOCCM-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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Rahmen der Studie EXPLORER-HCM auf Therapien eingeschränkt, die durch den Prüfarzt/die Prüferärztin mit der HOCM verknüpft wurden.</p> <p>Diese durch das IQWiG in seiner Tabelle 5 der Nutzenbewertung aufgegriffene Operationalisierung zur Herleitung der zVT-konform behandelten Patientenpopulation inkludiert folglich nur eine Teilpopulation der Studie (siehe dazu auch Tabellen 1 und 2 im Anhang dieser Stellungnahme).</p> <p>Die gesamte Teilpopulation zVT-konform behandelter Patient:innen innerhalb der Studie EXPLORER-HCM umfasst hingegen auch jene Patient:innen, die aufgrund von Komorbiditäten mit den entsprechenden Substanzen gemäß zVT behandelt wurden. Demnach ist der Anteil zVT-konform behandelter Patient:innen deutlich größer als anhand der o. g. Operationalisierung vom IQWiG identifiziert werden konnte.</p> <p>So weisen komorbide Patient:innen eine teils langjährige Krankheitsgeschichte auf, der ebenfalls eine Behandlungsiniziation mit zVT-konformen Wirkstoffen zugrunde liegen kann. Hierzu zählen häufige Begleiterkrankungen der HOCM wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz, welche ebenso mit kardioselektiven, nicht-vasodilatierenden Betablockern und Calciumantagonisten (Verapamil und Diltiazem) behandelt werden.</p> <p>Ein Ausschluss dieser komorbiden Patient:innen aus der zVT-konform behandelten Population ist aus Sicht von BMS nicht sachgerecht, da die Wirksamkeit der Komparatoren gemäß zVT auf den Organismus nicht in Abhängigkeit von dessen ursprünglicher Indikation steht. Vielmehr ist</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine adäquate Einstellung der Patient:innen auf das Arzneimittel von Bedeutung. Diese konnte bereits in Modul 4A des AMNOG-Dossiers für die gesamte Patientenpopulation der EXPLORER-HCM Studie gezeigt werden (siehe auch Seite 67 dieser Stellungnahme). Zudem benötigt in der medizinischen Praxis eine korrekt ausgewählte Begleitbehandlung (z. B. mit Metoprolol oder Bisoprolol) zur Therapie etwaiger Komorbiditäten bei guter Einstellung keine zusätzlichen Anpassungen allein aufgrund einer HOCCM-Diagnose. Folglich sind auch diese Patient:innen gemäß den relevanten HOCCM-Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen behandelt.</p> <p>Übergeordnet sind die Linderung der Symptome und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität die maßgeblichen Therapieziele bei der HOCCM [5]. Dementsprechend steht für Patient:innen die therapeutisch wirksame und verträgliche Versorgung mit Betablockern oder Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) nach ärztlicher Maßgabe in der vorliegenden Indikation im Vordergrund. Diese sollte – unabhängig von der Rationale der Begleittherapie – in ihrer Gesamtheit bewertet werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht von BMS sollten bei der Herleitung der zVT-konform behandelten Population mindestens alle Patient:innen berücksichtigt werden, die zu Baseline mit der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierten Medikation behandelt wurden. Dies gilt unabhängig von der Rationale der zugrundeliegenden Begleittherapie (siehe dazu Seite 61 dieser Stellungnahme).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Aufklärung der (vermeintlichen) Inkonsistenzen</p> <p>Das IQWiG hat in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Mavacamten angemerkt, dass aus seiner Sicht Inkonsistenzen innerhalb des AMNOG-Dossiers bzw. zwischen dem AMNOG-Dossier und dem Studienbericht hinsichtlich der Angaben zu Begleittherapien bestünden. Aus Sicht des IQWiG sei daher keine adäquate Bewertung der Studiendaten möglich [2].</p> <p>Stellungnahme BMS</p> <p>Aus Sicht von BMS sind die Angaben im AMNOG-Dossier widerspruchsfrei. Die vom IQWiG herangezogenen Tabellen beinhalten unterschiedliche Operationalisierungen, wodurch sich ein jeweils anderer Informationsgehalt ergibt. Infolgedessen sind die Tabellen nicht numerisch identisch.</p> <p>Begründung</p> <p>BMS möchte im Folgenden die Richtigkeit der Angaben zu Begleittherapien im Dossier klarstellen und den Bezug zum Studienbericht und anderen relevanten Dokumenten (z. B. EPAR, Fachinformation und Publikationen wie Olivotto et al [1, 18, 19]) näher erläutern.</p> <p>Vorab sei bemerkt, dass alle genannten Quellen auf dem Datenschnitt 06.05.2020 (mit Datenbankschluss 30.06.2020) der Studie EXPLORER-HCM beruhen.</p> <p>Die vom IQWiG angemerkteten Unterschiede zwischen verschiedenen Referenzen beruhen auf deren unterschiedlicher Operationalisierung.</p>	<p>Die Ausführungen und die nachgereichten Unterlagen legen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar, so dass die Daten der Studie EXPLORER-HCM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit sind die verschiedenen Tabellen aufgrund ihres jeweiligen Informationsgehalts nicht numerisch miteinander auf Konsistenz zu vergleichen.</p> <p>Anhand der Tabellen 1 und 2 im Anhang dieser Stellungnahme möchte BMS die Zusammenhänge der verschiedenen Tabellen und numerischen Unterschiede vollständig darlegen. Diese Unterschiede hinsichtlich der Begleittherapie lassen sich auf folgende Selektionskriterien zurückführen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Selektion der Calciumantagonisten:<ul style="list-style-type: none">• jegliche Calciumantagonisten versus• ausschließlich Verapamil/Diltiazem2. Zugrundeliegender Zeitraum, in dem Begleittherapien betrachtet werden:<ul style="list-style-type: none">• verabreicht zu Baseline versus• verabreicht zu Baseline und/oder im weiteren Studienverlauf3. Einschränkung auf die HOCCM als Therapierationale (siehe dazu auch Ausführungen auf S. 54 dieser Stellungnahme)<ul style="list-style-type: none">• ja versus• nein <p>Zu erwähnen ist, dass die Selektionskriterien 1 und 2 transparent im Modul 4A des AMNOG-Dossiers beschrieben sind (siehe dazu z. B. Fußnote c in Tabelle 4-17 und die Überschriften von Tabelle 4-21 und Tabelle 4.3 im Anhang 4G). Wie bereits zuvor erläutert (siehe</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausführungen ab S. 54 dieser Stellungnahme), führt eine Selektion gemäß Kriterium 3 zur unvollständigen Erfassung zVT-konform behandelter Patienten und ist daher aus Sicht von BMS nicht ausreichend. Daher findet diese keine Anwendung in Modul 4A des AMNOG-Dossiers.</p> <p>Je nach Definition können somit die Angaben zu den Begleittherapien in den jeweiligen Tabellen variieren und sind infolgedessen widerspruchsfrei. So lässt sich beispielsweise auch die vom IQWiG angemerkte Diskrepanz hinsichtlich der Anzahl an Patient:innen mit Betablocker bzw. Calciumantagonisten als Begleittherapie im Vergleichsarm der Studie EXPLORER-HCM zwischen dem AMNOG-Dossier und den Studienunterlagen erklären:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 4-17 im Modul 4A des AMNOG-Dossiers: Anzahl Patient:innen mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einem Betablocker oder ○ einem Calciumantagonisten verabreicht zu Baseline (95 und 27 Patient:innen im Vergleichsarm) • Tabelle 5 der Nutzenbewertung: Anzahl Patient:innen mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einem Betablocker oder ○ Calciumantagonisten verabreicht zu Baseline und/oder im weiteren Studienverlauf und eingeschränkt auf Therapien, die mit der HOcm verknüpft wurden (77 und 14 Patient:innen im Vergleichsarm) 	

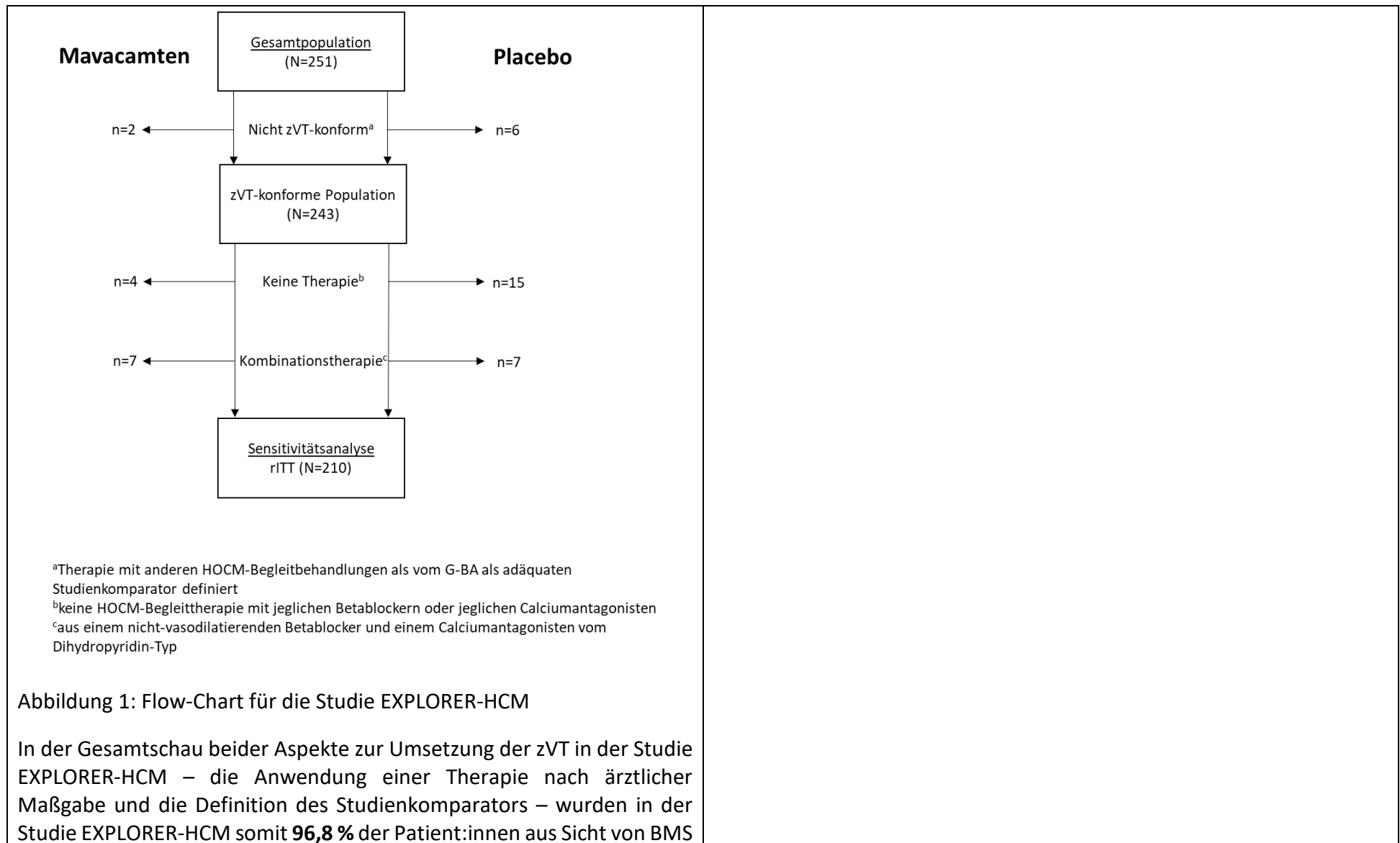
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist klar ersichtlich, dass – ausgehend von der gleichen Datengrundlage – unterschiedliche Selektionskriterien notwendigerweise unterschiedliche Angaben hervorbringen.</p> <p>Fazit</p> <p>Die vom IQWiG vorgebrachten unterschiedlichen Angaben in den Begleitmedikationen sind folglich <u>nicht</u> auf Inkonsistenzen innerhalb des AMNOG-Dossiers bzw. zwischen dem AMNOG-Dossier (Modul 4A inklusive Anhang 4G des AMNOG-Dossiers) und den Studiendokumenten zurückführen. Vielmehr lassen sich diese als direkte Konsequenz unterschiedlicher Informationsgehalte in den Tabellen nachvollziehbar erklären. BMS möchte betonen, dass die im Modul 4A des AMNOG-Dossiers berichteten Angaben zu Begleittherapien transparent erläutert wurden und <u>nicht widersprüchlich</u> zu den Studiendokumenten der Studie EXPLORER-HCM, zum EPAR, zur Fachinformation und relevanten Publikationen sind. In der Gesamtschau sind die vorliegenden Studiendaten der EXPLORER-HCM folglich adäquat bewertbar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Adäquate Umsetzung der zVT in der Studie EXPLORER-HCM</p> <p>Das IQWiG hat in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Mavacamten angemerkt, dass die Studie EXPLORER-HCM aufgrund des hohen Anteils an Patient:innen, die im Vergleichsarm keine Therapie gemäß zVT bekommen haben, nicht für die Nutzenbewertung geeignet sei.</p> <p>Stellungnahme BMS</p> <p>Der für die Nutzenbewertung geeignete Anteil an Patient:innen umfasst – bis auf wenige Einzelfälle – die gesamte Studienpopulation und lässt folglich eine Bewertung der Gesamtstudienresultate zu (siehe dazu auch S. 57 dieser Stellungnahme). Nichtsdestotrotz hat BMS unter Berücksichtigung der Perspektive des IQWiG Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese untermauern ebenfalls die starken Therapieeffekte der Gesamtstudie.</p> <p>Begründung</p> <p>Die vom G-BA definierte zVT für die Indikation HOCM lautet: „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Im Hinblick auf einen geeigneten Studienkomparator führt der G-BA weiter aus: „Als Komparator kommen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe neben Propranolol folgende Wirkstoffe in Frage: Nicht-vasodilatierende Betablocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) und, sofern Betablocker nicht ausreichend sind, Calcium-Kanalblocker (Verapamil oder Diltiazem)“ [20].</p> <p>Aus Sicht von BMS wurde in der Studie EXPLORER-HCM die Therapie nach ärztlicher Maßgabe gemäß Leitlinien und dem aktuellem Therapiestandard vollumfänglich umgesetzt. Hierunter fallen aus Sicht</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von BMS auch jene Patienten, die keine HOCM-Begleittherapie erhalten haben, da diese Therapieentscheidung ebenfalls nach ärztlicher Maßgabe erfolgte. Auch die ESC-Leitlinien nehmen explizit Bezug auf diese Patienten und empfehlen eine Therapie mit Mavacamten [21].</p> <p>Zudem erfüllt das Studiendesign der EXPLORER-HCM die Vorgaben des vom G-BA genannten Komparators gemäß zVT. Hier war eine HOCM-Begleittherapie u.a. bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern oder den Calciumantagonisten Verapamil oder Diltiazem vorgesehen.</p> <p>Gemäß der bereits auf S. 54 dieser Stellungnahme diskutierten Thematik leitet BMS die zVT-konform behandelte Population aus Tabelle 4-21 „HOCM-Begleittherapie gemäß der zVT zu Baseline in der Studie EXPLORER-HCM“ (unabhängig der Therapierationale) im Modul 4A des AMNOG-Dossiers ab. Grundsätzlich werden bei dieser Selektion Carvedilol, Labetolol und Nebivolol als vasodilatierende Betablocker eingestuft [22] und entsprechend als nicht zVT-konforme Behandlungen betrachtet.</p>	



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zVT-konform behandelt (siehe Abbildung 1). Infolgedessen ist die Gesamtstudie in vollem Umfang bewertungsrelevant.</p> <p>Diese zVT-konforme Population der Studie EXPLORER-HCM lässt sich folgendermaßen untergliedern:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patient:innen therapiert mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker (Monotherapie)2. Patient:innen therapiert mit einem Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ (Monotherapie mit Verapamil oder Diltiazem)3. Patient:innen ohne Therapie mit jeglichen Betablockern oder jeglichen Calciumantagonisten4. Patient:innen therapiert mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker und einem Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ <p>Zu erwähnen ist, dass auch Patient:innen der Teilpopulationen 3 und 4 gemäß den relevanten Leitlinien nach prüfärztlicher Gesamtbeurteilung des Patienten/der Patientin behandelt sind. Weiter spiegeln beide Behandlungsoptionen den deutschen Versorgungsalltag wider.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG jedoch aus, dass <i>„sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm mindestens diejenigen Patientinnen und Patienten auszuschließen [seien], die keine Therapie mit nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern (Verapamil und Diltiazem) für die HOCM bekommen haben.“</i> In seiner Herleitung hat das IQWiG zudem Patient:innen, die eine Medikation</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter Verwendung von Dihydropyridin-Calciumantagonisten (z.B. Amlodipin und Nifedipin) erhalten haben, nicht berücksichtigt.</p> <p>Obgleich, wie eingangs erläutert, BMS der Auffassung ist, dass die Gesamtstudienpopulation bewertungsrelevant ist, findet sich im Anhang dieser Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse für die vom IQWiG angedachte Teilpopulation (dementsprechend beschränkt auf Teilpopulation 1 und 2 → „rITT“), welche die Robustheit der Gesamtstudienresultate zeigen soll. Analog zu den Gesamtstudienresultaten zeigen sich auch hier die ausgeprägten Therapieeffekte, welche keine Änderungen bezüglich des abzuleitenden Zusatznutzens mit sich bringen (siehe Anhang dieser Stellungnahme).</p> <p>Fazit</p> <p>Insgesamt trifft aus Sicht von BMS für die Gesamtstudie EXPLORER-HCM eine adäquate Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe gemäß den relevanten Leitlinien zu, woraus die Bewertungsrelevanz der Gesamtstudienpopulation folgt.</p> <p>Unter Berücksichtigung des vom G-BA im Rahmen der zVT benannten Komparators weisen 96,8% der Patienten eine zVT-konforme Behandlung auf. Die Betrachtung der verabreichten Medikation erfolgt unabhängig davon, ob gemäß Prüfer:in diese als Therapie der HOCM oder aus anderen Gründen verabreicht wurde.</p> <p>Die von BMS durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Perspektive des IQWiG in seiner Nutzenbewertung untermauern die Robustheit der starken Therapieeffekte zugunsten von</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mavacamten, was die Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtstudie ebenfalls rechtfertigt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

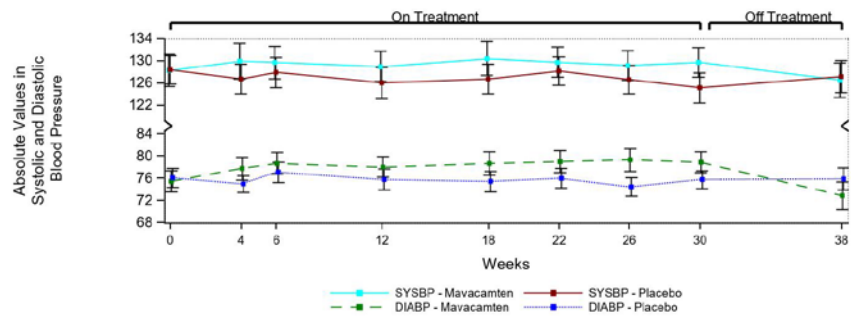
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8, S.I.17	<p>Optimale Einstellung der HOCM-Begleittherapie</p> <p>In der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass unklar sei, „<i>ob Patientinnen und Patienten der Studie EXPLORER-HCM, die eine Begleittherapie für die HCM erhalten haben, zu Studienbeginn und im Studienverlauf optimal eingestellt waren.</i>“</p> <p>Stellungnahme BMS</p> <p>Wie im Modul 4A des AMNOG-Dossiers dargestellt, waren die Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM zum Zeitpunkt Baseline wie auch im weiteren Studienverlauf adäquat auf ihre HOCM-Begleittherapie eingestellt.</p> <p>Begründung:</p> <p>In der Studie EXPLORER-HCM war eine HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern oder den Calciumantagonisten Verapamil oder Diltiazem in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Die Patient:innen sollten adäquat auf ihre individuell benötigte Therapie im <u>Ermessen der Prüfarzt:innen</u> und gemäß den relevanten Leitlinien eingestellt sein. Insbesondere sollte die Therapie so titriert werden, dass sie verträglich und therapeutisch wirksam ist. Aufgrund der Anmerkungen des IQWiG in seiner Nutzenbewertung sind im Anhang dieser Stellungnahme die mittleren täglichen Dosierungen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>der Betablocker und Calciumantagonisten gemäß zVT, die in der EXPLORER-HCM beobachtet wurden, dargestellt. Aus Sicht von BMS lässt die alleinige Betrachtung der eingesetzten Tagesdosierungen jedoch keinen Rückschluss auf die Güte der Therapieeinstellung zu. Deshalb sollte der patientenindividuelle Effekt anhand klinischer Parameter beurteilt werden.</p> <p>Neben der Symptomatik liefern wichtige kardiale Parameter wie z. B. der systolische und diastolische Blutdruck und insbesondere die Herzfrequenz den Prüfärzt:innen Hinweise auf die Güte der Einstellung der HOCM-Begleittherapie [23]. Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) liegt ein normaler Blutdruck bei systolisch < 130 mmHg und diastolisch < 85 mmHg [24]. Der normale Ruhepuls liegt laut der deutschen Herzstiftung bei 60–80 Schlägen pro Minute [25].</p> <p>Betablocker senken durch ihre negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung die Herzfrequenz und den Blutdruck. Eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute sollte unter Betablockade bei HOCM angestrebt werden [23]. Ebenfalls sollte der Blutdruck im oben beschriebenen Normbereich bleiben. Auch Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem haben eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung auf das Myokard. Die Bewertung der klinische Parameter von Herzfrequenz und Blutdruck</p>	

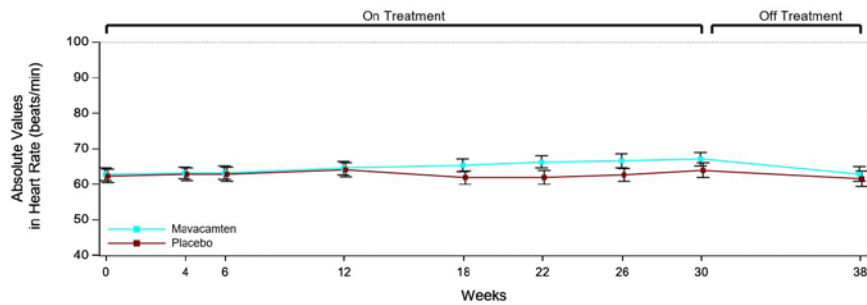
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gibt somit einen guten Hinweis auf die Güte der Therapieeinstellung der Patient:innen.</p> <p>Wie im AMNOG-Dossier ausführlich erläutert, bewegten sich die oben genannten Parameter im Mittel zu Baseline und im weiteren gesamten Studienverlauf in den entsprechenden Normbereichen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 sowie Abbildung 4-7 und 4-8, Modul 4A des AMNOG Dossiers).</p>	



	Number of participants with non-missing data per week								
SYSBP - Mavacamten	123	123	123	122	121	120	121	121	88
SYSBP - Placebo	128	128	126	127	127	126	126	125	90
DIABP - Mavacamten	123	123	123	122	121	120	121	121	88
DIABP - Placebo	128	128	126	127	127	126	126	125	90

Abbildung 2: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM. SYSBP = Systolischer Blutdruck; DIASBP = Diastolischer Blutdruck



	Number of participants with non-missing data per week								
Mavacamten	123	123	123	122	121	120	121	121	88
Placebo	128	128	126	127	127	126	126	125	90

Abbildung 3: Absolute Herzfrequenz in Ruhe im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Gemäß Protokoll konnten in beiden Behandlungsarmen jegliche Therapiepassungen, Ergänzungen, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der HOCCM-Begleittherapie im Ermessen der Prüfarzt:innen (insbesondere bei Auftreten von Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken) im Verlauf der Studie jederzeit vorgenommen werden. Etwaige Anpassungen der HOCCM-Begleittherapie in der Studie EXPLORER-HCM sind im Modul 4A Tabelle 4-22 des AMNOG-Dossiers dargestellt.</p> <p>Fazit</p> <p>Wichtige kardiale Parameter lassen den Schluss zu, dass die Patient:innen der EXPLORER-HCM in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Studienbeginns und im Studienverlauf adäquat auf ihre HOCCM-Begleittherapie eingestellt waren.</p>	
S. II.5	<p>Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass die „Angaben des pU [zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation] mit Unsicherheiten behaftet“ sein [2]. „Es liegen neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren vor, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.“</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme BMS</p> <p>Die Datenlage zu epidemiologischen Kennzahlen der HOCM ist äußerst limitiert, Quellen mit verlässlichen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der HOCM bei Erwachsenen in Deutschland konnten im Rahmen der Dossiererstellung nicht identifiziert werden.</p> <p>Um die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation bestmöglich zu quantifizieren, hat BMS die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse (Krankenkassenabrechnungsdaten) in Modul 3A des AMNOG-Dossiers präsentiert. Etwaige Unsicherheiten wurden mit Hilfe des 95%-KI nach Clopper und Pearson quantifiziert. Aus Sicht von BMS stellt die Spanne von 18.921–19.465 GKV-Patient:innen eine adäquate Herleitung der Zielpopulation dar.</p> <p>Fazit</p> <p>Die Anzahl von 18.921–19.465 GKV-Patient:innen stellt aus Sicht von BMS eine adäquate Herleitung der Zielpopulation dar.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS®; Fachinformation. Stand: 08/2023 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6871/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mavacamten_D-962.pdf.
3. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. (2014): 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):2733-79.
4. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. (2018): Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*; 138(14):1387-98.
5. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*; 121(7):749-70.
6. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. (2020): 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*; 76(25):e159-e240.
7. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. (2003): Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 348(4):295-303.
8. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. (2021): 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*; 42(1):17-96.
9. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung GmbH (WIG2), Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung GmbH (ZEG Berlin) GmbH (2023): Study Report - Epidemiology, Treatment Patterns, and Burden of Illness Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in Germany - A Retrospective Claims Database Study
10. Capota R, Militaru S, Ionescu AA, Rosca M, Baicus C, Popescu BA, et al. (2020): Quality of life status determinants in hypertrophic cardiomyopathy as evaluated by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*; 18(1):351.
11. Hamang A, Eide GE, Nordin K, Rokne B, Bjorvatn C, Oyen N (2010): Health status in patients at risk of inherited arrhythmias and sudden unexpected death compared to the general population. *BMC Med Genet*; 11:27.

12. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD (1994): The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*; 32(1):40-66.
13. Bundesministerium der Justiz (BMJ) (2010): Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung - AMHV). [Zugriff: 25.06.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/amhv/AMHV.pdf>.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2017): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
15. Merck Serono GmbH (1999): Concor 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica SpA (2001): Beloc-Zok®; Fachinformation. Stand: 2001 [Zugriff: 27.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Puren Pharma GmbH HCKG. Propranolol PUREN. 2019.
18. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. (2020): Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 396(10253):759-69.
19. European Medicines Agency (2023): Assessment Report CAMZYOS; International non-proprietary name: mavacamten; Procedure No. EMEA/H/C/005457/0000. [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-179, Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie.
21. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. (2023): 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*; 44(37):3503-626.
22. Ronald G. Victor, Peter Libby (2018): Systemic Hypertension: Management. In: Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Sciences; 928-56.
23. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, Seggewiß H (2019): Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. *Dtsch Arztebl Int*; 116(4):47-53.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), European Society of Cardiology (ESC) (2021): ESC Pocket Guidelines Version 2021 -

Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [Zugriff: 14.05.2023]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/03_2021_pocket_leitlinien_praevention_aktualisiert.pdf.

25. Deutsche Herzstiftung e. V. (2023): Welcher Puls ist normal? [Zugriff: 18.05.2023]. URL: <https://herzstiftung.de/ihre-herzgesundheit/das-herz/welcher-puls-ist-normal>.

Anhang zur Stellungnahme

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Mavacamten (Camzyos®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM). (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962) IQWiG-Bericht – Nr. 1663, Dossierbewertung, A23-76, Version 1.0, 24.10.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	78
Abbildungsverzeichnis	79
1 Aufklärung der unterschiedlichen Angaben zur Begleittherapie	80
2 Optimale Einstellung der HOCM-Begleittherapie	83
3 Sensitivitätsanalyse rITT	83
3.1 Charakterisierung der rITT	84
3.2 Klinisches Ansprechen	89
3.3 Maximale Belastungszeit	91
3.4 Belastungsempfinden	94
3.5 HOCM-spezifische Symptomatik	95
3.6 Allgemeine Symptomatik	99
3.7 Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS	100
3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ	102
3.9 Verträglichkeit	111
3.9.1 UE Hauptkategorien	111
3.9.2 Jegliche UESI	112
3.9.3 Jegliche UE von klinischem Interesse	114

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Informationsgehalt von unterschiedlichen Tabellen zur Begleittherapie mit Betablockern und Calciumantagonisten – EXPLORER-HCM	80
Tabelle 2: Informationsgehalt von unterschiedlichen Tabellen zur Begleittherapie mit Metoprolol – EXPLORER-HCM	82
Tabelle 3: Mittlere Dosierungen der Betablocker und Calciumantagonisten gemäß zVT in der EXPLORER-HCM zu Baseline	83
Tabelle 4: Charakterisierung der rITT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt <i>klinisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse gemäß M4.2	89
Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline) gemäß M4.2	91
Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung) gemäß M4.2	92
Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung der AUC zu Woche 30 gegenüber Baseline) gemäß M4.2	94
Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt <i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalysen gemäß M4.2	95
Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse gemäß M4.2	99
Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse gemäß M4.2	99
Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS</i> aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse gemäß M4.2	100
Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verträglichkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Hauptkategorien gemäß M4.2	111

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung zu Woche 30. 93
- Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Domäne *Kurzatmigkeit des HCMSQ* basierend auf dem MMRM. 97
- Abbildung 3: Mittlere Veränderung der Domäne *Fatigue des HCMSQ* basierend auf dem MMRM. 97
- Abbildung 4: Mittlere Veränderung der Domäne *kardiovaskuläre Symptome des HCMSQ* basierend auf dem MMRM. 98
- Abbildung 5: Mittlere Veränderung des *Gesamtscores des HCMSQ* basierend auf dem MMRM. 98
- Abbildung 6: Mittlere Veränderung der *EQ-5D-5L VAS* basierend auf dem MMRM. 101
- Abbildung 7: Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Einschränkung des *KCCQ des KCCQ* basierend auf dem MMRM 106
- Abbildung 8: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptommhäufigkeit des KCCQ* basierend auf dem MMRM 106
- Abbildung 9: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptomlast des KCCQ* basierend auf dem MMRM 107
- Abbildung 10: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptomstabilität des KCCQ* basierend auf dem MMRM 107
- Abbildung 11: Mittlere Veränderung der Domäne *Selbstwirksamkeit des KCCQ* basierend auf dem MMRM 108
- Abbildung 12: Mittlere Veränderung der Domäne *Lebensqualität des KCCQ* basierend auf dem MMRM 108
- Abbildung 13: Mittlere Veränderung der Domäne soziale Einschränkung *des KCCQ* basierend auf dem MMRM 109
- Abbildung 14: Mittlere Veränderung des *TSS des KCCQ* basierend auf dem MMRM 109
- Abbildung 15: Mittlere Veränderung des *CSS des KCCQ* basierend auf dem MMRM 110
- Abbildung 16: Mittlere Veränderung des *OSS des KCCQ* basierend auf dem MMRM 110

1. Aufklärung der unterschiedlichen Angaben zur Begleittherapie

Tabelle 1: Informationsgehalt von unterschiedlichen Tabellen zur Begleittherapie mit Betablockern und Calciumantagonisten – EXPLORER-HCM

Informationsgehalt	Zugrundeliegende Selektionskriterien der Begleittherapien				Placebo-Arm (N=128)	
	Eingeschlossene Betablocker	Eingeschlossene Calciumantagonisten	Startdatum der Begleittherapie ^a	HOCM als Therapierationale ^b	Betablocker n (%)	Calciumantagonisten n (%)
Modul 4A (Tabelle 4-17)						
<i>Begleittherapie</i> - mit einem Betablocker oder - mit Calciumantagonisten verabreicht zu Baseline.	Jegliche	Jegliche	Vor oder zeitgleich mit Beginn der Studientherapie	Nein	95 (74,2)	27 (21,1) ^c
EPAR (Tabelle 18), Studienbericht (Tabelle 10) und Olivotto et al. (Tabelle 1) ^d						
<i>Begleittherapie</i> - mit einem Betablocker oder - mit einem Calciumantagonisten von Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem) und verabreicht zu Baseline.	Jegliche	Verapamil, Diltiazem	Vor oder zeitgleich mit Beginn der Studientherapie	Nein	95 (74,2)	17 (13,3)
Modul 4A (Tabelle 4.3 im Anhang 4G) und Appendix Studienbericht (Tabelle 14.1.9.1)						
<i>Begleittherapie</i> - mit einem Betablocker oder - mit einem Calciumantagonisten und verabreicht zu Baseline <u>und/oder</u> im weiteren Studienverlauf	Jegliche	Jegliche	Im gesamten Studienverlauf	Nein	96 (75,0)	31 (24,2)
Nutzenbewertung IQWiG (Tabelle 5) und Appendix Studienbericht (Tabelle 14.1.9.3)						
<i>Begleittherapie aufgrund der HOCM</i> - mit einem Betablocker oder - mit einem Calciumantagonisten	Jegliche	Jegliche	Im gesamten Studienverlauf	Ja	77 (60,2) ^b	14 (10,9) ^b

Informationsgehalt	Zugrundeliegende Selektionskriterien der Begleittherapien				Placebo-Arm (N=128)	
	Eingeschlossene Betablocker	Eingeschlossene Calcium-antagonisten	Startdatum der Begleittherapie ^a	HOCM als Therapierationale ^b	Betablocker n (%)	Calciumantagonisten n (%)
zu Baseline <u>und/oder</u> im weiteren Studienverlauf.						
<p>eCRF°=°<i>electronic Case Report Form</i>; HOCM°=°obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie</p> <p>a. Die Fußnoten der Tabellen 14.1.9.1 und 14.1.9.3 (Appendix Studienbericht) lauten: „<i>The concomitant medication is defined as the medication having a stop date on or after the first dose or it is still ongoing at the time of data cut.</i>“ Darunter fallen z.B. auch Punktexpositionen im weiteren Behandlungsverlauf sowie Medikationen, die erst im Safety Follow-up gestartet wurden.</p> <p>b. Begleitmedikationen, die vom Prüfarzt/von der Prüferärztin im eCRF als „gegeben für die HOCM“ gekennzeichnet wurden, siehe dazu ab S. 5 dieser Stellungnahme</p> <p>c. Werden die Calciumantagonisten in Tabelle 4-17 im Modul 4A zusätzlich auf Verapamil und Diltiazem eingeschränkt, erhalten diese - konsistent zum EPAR, Studienbericht und Fachinformation - 17 Patient:innen als Begleitmedikation.</p> <p>d. Diese Angaben für die Gesamtpopulation finden sich auch in der Fachinformation wieder.</p>						

Tabelle 2: Informationsgehalt von unterschiedlichen Tabellen zur Begleittherapie mit Metoprolol – EXPLORER-HCM

Informationsgehalt	Startdatum der Begleittherapie ^a	HOCM als Therapierationale ^b	Anzahl Patient:innen (%) im Placebo-Arm (N=128)
Modul 4A (Tabelle 4-21)			
<i>Metoprolol als Begleitmedikation verabreicht zu Baseline</i>	Vor oder zeitgleich mit Beginn der Studientherapie	Nein	20 (15,6)
Appendix Studienbericht (Tabelle 14.1.9.1) ^c			
<i>Metoprolol als Begleitmedikation verabreicht zu Baseline und/oder im weiteren Studienverlauf</i>	Im gesamten Studienverlauf	Nein	22 (17,2)
Nutzenbewertung IQWiG (Tabelle 5) ^d			
<i>Metoprolol als Begleitmedikation aufgrund der HOCM verabreicht zu Baseline und/oder im weiteren Studienverlauf</i>	Im gesamten Studienverlauf	Ja	17 (13,3)
<p>eCRF°=°<i>electronic Case Report Form</i>; HOCM°=°obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; zVT°=°zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a. Die Fußnoten der Tabellen 14.1.9.1 und 14.1.9.3 (Appendix Studienbericht) lauten: „<i>The concomitant medication is defined as the medication having a stop date on or after the first dose or it is still ongoing at the time of data cut.</i>“ Darunter fallen z.B. auch Punktexpositionen im weiteren Behandlungsverlauf sowie Medikationen, die erst im Safety Follow-up gestartet wurden.</p> <p>b. Begleitmedikationen, die vom Prüfarzt/von der Prüferin im eCRF (Seite „<i>Prior & Concomitant Medications</i>“) als „gegeben für die HOCM“ gekennzeichnet wurden, siehe dazu auch Ausführungen ab S. 5 dieser Stellungnahme</p> <p>c. Siehe auch Tabelle 4.3 im Anhang 4G.</p> <p>d. Das IQWiG zieht dazu die Tabelle 14.1.9.3 (Appendix Studienbericht) heran</p>			

2. Optimale Einstellung der HOCM-Begleittherapie

Tabelle 3: Mittlere Dosierungen/Tag der Betablocker und Calciumantagonisten gemäß zVT in der EXPLORER-HCM zu Baseline

Wirkstoff	MW (mg)	SD (mg)
Nicht-vasodilatierende Betablocker		
Atenolol	71	30
Betaxololhydrochlorid	20	n.b.
Bisoprolol	7	4
Bisoprololfumarat	7	5
Metoprolol	136	97
Metoprololsuccinat	103	85
Metoprololtartrat	133	65
Nadolol	80	28
Propranolol	120	112
Propranololhydrochlorid	160	n.b.
Sotalol	120	57
Calciumantagonisten		
Diltiazem	185	50
Diltiazemhydrochlorid	266	119
Verapamil	237	104
Verapamilhydrochlorid	210	60
MW°=°Mittelwert; SD°=°Standardabweichung. n.b. = nicht berechenbar, da nur eine Gabe zugrunde liegt.		

3. Sensitivitätsanalyse rITT

Die rITT-Population umfasst alle Patient:innen der ITT-Population der Studie EXPLORER-HCM-Studie gemäß Kapitel 4.2.5 in Modul 4A des AMNOG Dossiers, die zu Baseline entweder mit einem nicht-vasodilatierenden Beta-Blocker (Monotherapie) oder einen Calciumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Monotherapie mit Verapamil oder Diltiazem) als HOCM-Begleittherapie behandelt wurden, unabhängig davon, ob diese begleitende Therapie laut Angabe der Prüfer:in bzw. des Prüfarztes zur Behandlung der HOCM oder aus einem anderen Grund erfolgte (siehe Seite 13 in der Stellungnahme).

Die rITT-Population ist die maßgebliche Population dieser Sensitivitätsanalyse zur Auswertung der Patientencharakteristika und Wirksamkeitsendpunkte.

Da alle randomisierten Patient:innen in der Studie EXPLORER-HCM mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden und diese der randomisierten Behandlungszuweisung entsprachen (siehe Kapitel 4.2 in Modul 4A des AMNOG Dossiers), entspricht die

rSAF-Population der rITT-Population. Die rSAF-Population ist die maßgebliche Population dieser Sensitivitätsanalyse zur Auswertung der Verträglichkeit.

Alle Auswertungen erfolgen unter den Spezifikationen in Kapitel 4.2.5 im Modul 4A des AMNOG Dossiers.

3.1 Charakterisierung der rITT

Tabelle 4: Charakterisierung der rITT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
Demografische Charakteristika		
Alter, n	110	100
Mittelwert (SD)	57,9 (12,6)	57,7 (11,3)
Median	59,0	59,5
Q1; Q3	50,0; 67,0	50,5; 66,0
Min; Max	26; 82	18; 78
Altersgruppen, n (%)		
≤ 49	26 (23,6)	22 (22,0)
50–64	45 (40,9)	49 (49,0)
≥ 65	39 (35,5)	29 (29,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	60 (54,5)	62 (62,0)
Weiblich	50 (45,5)	38 (38,0)
Ethnie, n (%)		
Weiß	104 (94,5)	90 (90,0)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (0,9)	4 (4,0)
Amerik. Indianer/Alaska	0 (0,0)	1 (1,0)
Asiatisch	3 (2,7)	1 (1,0)
Unbekannt	2 (1,8)	4 (4,0)
Geographische Region, n (%)		
USA	46 (41,8)	41 (41,0)
Außerhalb USA	64 (58,2)	59 (59,0)
Körpergröße [cm], n	110	100
Mittelwert (SD)	169,7 (11,2)	170,8 (10,6)
Median	170,0	171,5
Q1; Q3	162,0; 178,0	163,9; 178,0

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
Min; Max	142,2; 197,0	148,0; 193,0
Körpergewicht [kg], n	110	100
Mittelwert (SD)	85,8 (16,1)	85,9 (19,5)
Median	84,8	84,0
Q1; Q3	73,0; 98,0	72,5; 95,3
Min; Max	52,0; 136,3	46,0; 156,1
Body Mass Index (BMI) [kg/m²], n	110	100
Mittelwert (SD)	29,8 (4,9)	29,4 (5,7)
Median	29,4	28,7
Q1; Q3	27,1; 31,6	25,6; 32,5
Min; Max	20,8; 51,9	18,5; 50,1
BMI [kg/m²], n (%)		
< 30	66 (60,0)	60 (60,0)
≥ 30	44 (40,0)	40 (40,0)
Körperoberfläche (KO), [m²], n	110	100
Mittelwert (SD)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Median	2,0	2,0
Q1; Q3	1,8; 2,1	1,8; 2,2
Min; Max	1,5; 2,5	1,4; 2,7
HOCM-Begleittherapie		
Betablocker^b, n (%)		
Ja	85 (77,3)	83 (83,0)
Nein	25 (22,7)	17 (17,0)
Calciumantagonisten^b, n (%)		
Ja	25 (22,7)	17 (17,0)
Nein	85 (77,3)	83 (83,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NT-proBNP [ng/L], n	108	98
Mittelwert (SD)	1502,1 (1948,9)	1134,7 (1199,3)
Median	804,5	771,0
Q1; Q3	391,5; 1772,5	415,0; 1431,0
Min; Max	52; 11420	55; 6067

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
NT-proBNP [ng/L], n (%)		
≤ Median	48 (43,6)	48 (48,0)
> Median	60 (54,5)	50 (50,0)
nicht berichtet	2 (1,8)	2 (2,0)
LAVI [mL/m²], n	109	100
Mittelwert (SD)	40,5 (12,3)	42,3 (13,5)
Median	39,1	41,6
Q1, Q3	33,1; 47,5	32,5; 50,0
Min, Max	16,1; 82,9	14,5; 83,5
LAVI [mL/m²], n (%)		
≤ Median	54 (49,1)	43 (43,0)
> Median	55 (50,0)	57 (57,0)
Nicht berichtet	1 (0,9)	0 (0,0)
LVEF in Ruhe, n (%)		
< 75 %	60 (54,5)	56 (56,0)
≥ 75 %	50 (45,5)	44 (44,0)
LVOT-Gradient in Ruhe, n (%)		
≤ 50 mmHg	54 (49,1)	48 (48,0)
> 50 mmHg	56 (50,9)	52 (52,0)
LVOT-Gradient in Ruhe, n (%)		
≤ 30 mmHg	30 (27,3)	29 (29,0)
> 30 mmHg	80 (72,7)	71 (71,0)
hs-TN-I, n (%)		
≤ ULN	79 (71,8)	74 (74,0)
> ULN	29 (26,4)	18 (18,0)
Nicht berichtet	2 (1,8)	8 (8,0)
E/e'-Durchschnitt, n (%)		
≤ 14	20 (18,2)	24 (24,0)
> 14	90 (81,8)	76 (76,0)
E/e' lateral, n (%)		
≤ 14	47 (42,7)	49 (49,0)
> 14	58 (52,7)	46 (46,0)
Nicht berichtet	5 (4,5)	5 (5,0)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
E/e' septal, n (%)		
≤ 14	13 (11,8)	19 (19,0)
> 14	97 (88,2)	80 (80,0)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,0)
E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e'-Durchschnitt ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	16 (14,5)	16 (16,0)
E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN	94 (85,5)	81 (81,0)
Nicht berichtet	0 (0,0)	3 (3,0)
E/e' lateral > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e' lateral ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	35 (31,8)	40 (40,0)
E/e' lateral > 14 oder hsTN-I > ULN	72 (65,5)	51 (51,0)
Nicht berichtet	3 (2,7)	9 (9,0)
E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e' septal ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	11 (10,0)	14 (14,0)
E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN	99 (90,0)	85 (85,0)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,0)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [mm], (n)	110	100
Mittelwert (SD)	19,8 (3,8)	19,8 (3,3)
Median	18,8	19,1
Q1; Q3	17,3; 21,1	17,1; 21,8
Min; Max	15,0; 35,7	15,0; 29,5
Pathogene HCM-Mutationen, n (%)		
Pathogen oder wahrscheinlich pathogen	25 (22,7)	20 (20,0)
Variante von unklarer Signifikanz (VUS)	28 (25,5)	31 (31,0)
Keine pathogene Mutation	27 (24,5)	27 (27,0)
Nicht berichtet	30 (27,3)	22 (22,0)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre], n	110	100
Mittelwert (SD)	7,3 (7,5)	7,4 (6,1)
Median	4,5	6,5
Q1, Q3	2,0; 10,7	3,5; 9,8
Min, Max	0,2; 49,3	0,2; 34,4
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre], n (%)		
≤ 5 Jahre	56 (50,9)	39 (39,0)
> 5 Jahre	54 (49,1)	61 (61,0)
NYHA-Klasse^b, n (%)		
II	82 (74,5)	70 (70,0)
III	28 (25,5)	30 (30,0)
SRT in der Anamnese, n (%)		
Ja	9 (8,2)	8 (8,0)
Nein	101 (91,8)	92 (92,0)
ICD, n (%)		
Ja	26 (23,6)	24 (24,0)
Nein	84 (76,4)	76 (76,0)
Hypertonie in der Anamnese, n (%)		
Ja	49 (44,5)	44 (44,0)
Nein	61 (55,5)	56 (56,0)
Sonstige Parameter		
Kreatinin-Clearance, n (%)		
< 60 mL/min	12 (10,9)	12 (12,0)
≥ 60 mL/min	97 (88,2)	88 (88,0)
Nicht berichtet	1 (0,9)	0 (0,0)
Metabolischer CYP2C19-Phänotyp, n (%)		
Normale Metabolisierer	42 (38,2)	31 (31,0)
Schnelle Metabolisierer	23 (20,9)	26 (26,0)
Ultraschnelle Metabolisierer	4 (3,6)	2 (2,0)
Intermediäre Metabolisierer	29 (26,4)	30 (30,0)
Langsame Metabolisierer	2 (1,8)	2 (2,0)
Nicht-langsame Metabolisierer	2 (1,8)	1 (1,0)
Unbestimmt	8 (7,3)	8 (8,0)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 110)	Placebo ^a (N = 100)
Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung^b, n (%)		
Fahrradergometer	50 (45,5)	44 (44,0)
Laufband	60 (54,5)	56 (56,0)
Einwilligung zur CMR-Substudie^b, n (%)		
Ja	18 (16,4)	17 (17,0)
Nein	92 (83,6)	83 (83,0)
<p>BMI = <i>Body Mass Index</i>; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie; CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; e' = <i>peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion</i>; E = <i>peak velocity of early diastolic transmitral flow</i>; hsTN-I = hochsensitives Troponin-I; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KO = Körperoberfläche; LAVI = linksatrialer Volumenindex; LAVI = linksventrikulärer Volumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N = Anzahl der Patient:innen in der Studie; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; Q1 = erstes Quartil; Q3 = drittes Quartil; SD = Standardabweichung; SRT = Septumreduktionstherapie; ULN = <i>Upper Limit of Normal</i></p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen</p> <p>b. Angaben entsprechend dem eCRF.</p>		

3.2 Klinisches Ansprechen

Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	OR [95 %-KI] ^d p-Wert ^d	RD [95 %-KI] ^c p-Wert ^c
Hauptanalyse					
Klinisches Ansprechen ^b	38/110 (34,5)	20/100 (20,0)	1,73 [1,09; 2,75] 0,0201	2,14 [1,10; 4,41] 0,0185	14,86 [2,82; 26,90] 0,0155
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; OR = <i>Odds Ratio</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Patient:innen, für die keine geeigneten Werte zur NYHA-Klasse bzw. pVO₂ zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet.</p>					

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	OR [95 %-KI] ^d p-Wert ^d	RD [95 %-KI] ^c p-Wert ^c
<p>c. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>d. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.</p>					

3.3 Maximale Belastungszeit

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline) gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
ANCOVA ^c	107	10,1 (4,1)	0,92 [0,41; 1,44]	98	10,4 (4,2)	0,33 [-0,22; 0,87]	0,60 [-0,04; 1,23] 0,0642	0,26 [-0,02; 0,53]

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; HOcm = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; MWD = Mittlere Veränderung; NYHA = *New York Heart Association*; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

- Zusätzlich zu einer HOcm-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.
- Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert.
- Der Baseline-Wert, Behandlung und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOcm-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gingen als feste Effekte in das Modell ein.
- Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1/3 / (4 * (N_{\text{Mavacamten}} + N_{\text{Placebo}} - 2) - 1)$ multipliziert.

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse (Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung) gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Woche 30	107	104 (97,2)	10,33 [9,92; 11,47]	98	96 (98,0)	9,3 [8,63; 9,98]	0,67 [0,49; 0,92]	0,0127

HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen

a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.

b. Basierend auf einer Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley.

c. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung und maximaler Belastungszeit zu Baseline als Kovariaten.

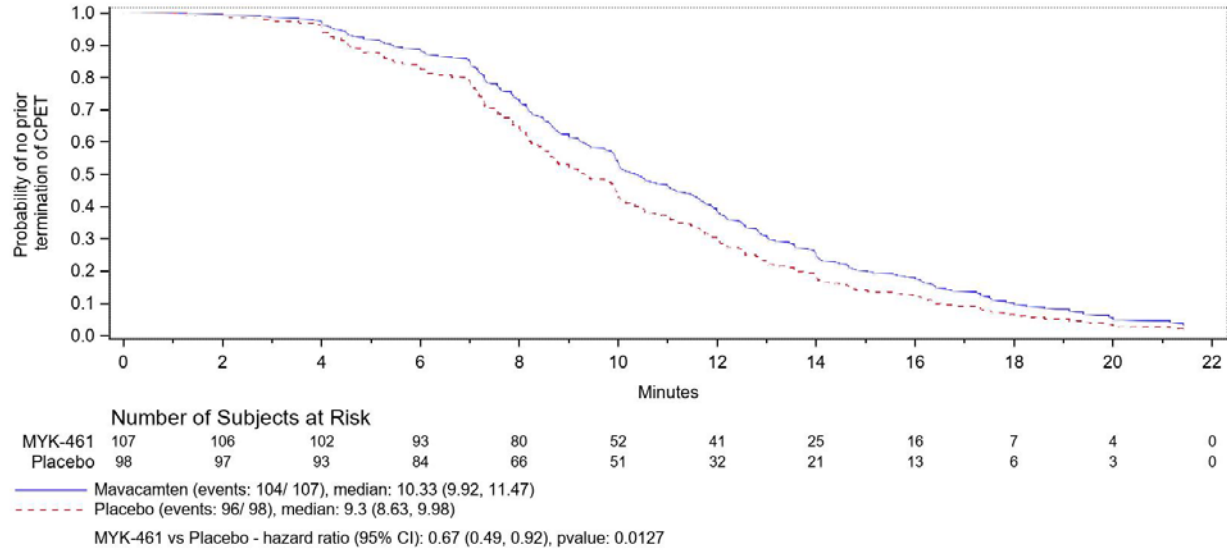


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung zu Woche 30 (rITT)

3.4 Belastungsempfinden

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt *Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse (Veränderung der AUC zu Woche 30 gegenüber Baseline) gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95-% KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-K] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
ANCOVA ^c	97	356,2 (37,97)	-8,29 [-14,69; -1,90]	88	352,4 (39,36)	2,56 [-4,06; 9,19]	-10,85 [-18,70; -3,01] 0,0070	-0,40 [-0,69; -0,11]

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; AUC = *Area Under the Curve* (hier: Fläche unter der Zeit-Borg-Kurve); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderungen; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

- Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.
- Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.
- Der Baseline-Wert, Behandlung und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gingen als feste Effekte in das Modell ein.
- Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1[3/(4*(N_{\text{Mavacamten}}+N_{\text{Placebo}}-2)-1)]$ multipliziert.

3.5 HOCM-spezifische Symptomatik

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalysen gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte Baseline MW (SD)	zu Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte Baseline MW (SD)	zu Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]	
Kurzatmigkeit									
MMRM ^c	94	4,70 (2,48)	-2,29 [-2,82; -1,76]	82	4,29 (3,08)	-0,54 [-1,09; 0,01]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-1,75 [-2,43; -1,07] < 0,0001	-0,76 [-1,07; -0,46]
Fatigue									
MMRM ^c	94	1,32 (0,66)	-0,44 [-0,59; -0,30]	82	1,25 (0,78)	-0,21 [-0,36; -0,06]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,23 [-0,41; -0,05] 0,0118	-0,38 [-0,68; -0,08]
Kardiovaskuläre Symptome									
MMRM ^c	94	1,67 (1,53)	-0,84 [-1,07; -0,60]	82	1,71 (1,63)	-0,27 [-0,52; -0,02]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,57 [-0,88; -0,26] 0,0004	-0,54 [-0,84; -0,24]
Gesamtscore									
MMRM ^c	94	3,05 (1,54)	-1,31 [-1,61; -1,02]	82	2,90 (1,82)	-0,45 [-0,76; -0,14]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,87 [-1,25; -0,48] < 0,0001	-0,67 [-0,97; -0,37]
ANCOVA= <i>Analysis of Covariance</i> ; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i> ; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> ; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz									
a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.									

	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
EXPLORER-HCM	N	Werte Baseline MW (SD)	zu Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte Baseline MW (SD)	zu Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
<p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOcm-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1/3/(4*(N_{\text{Mavacamten}}+N_{\text{Placebo}}-2)-1)$ multipliziert.</p>								

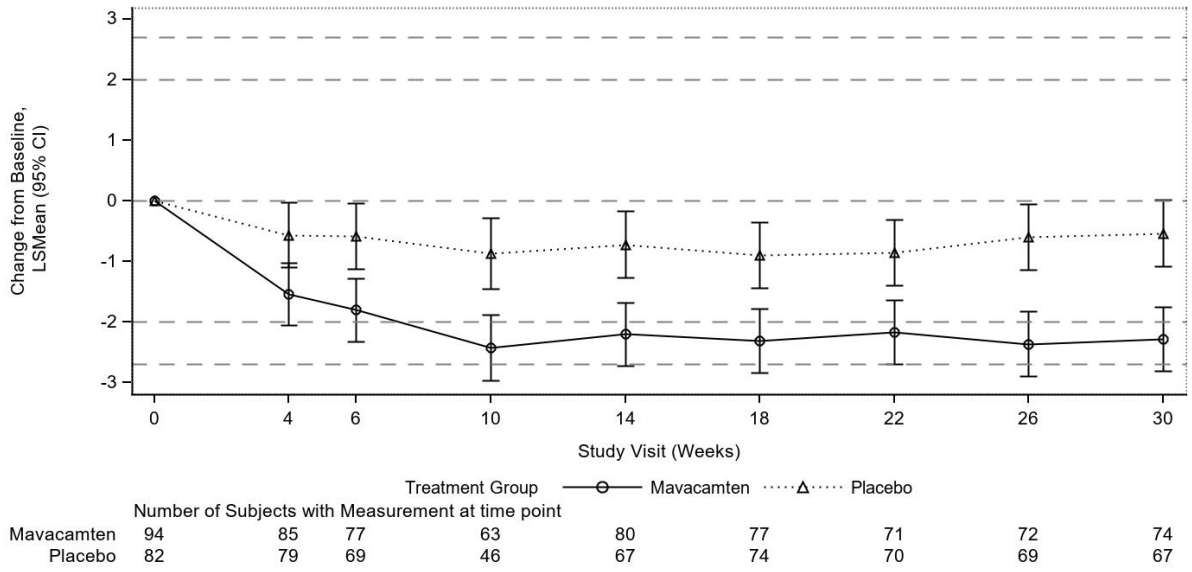


Abbildung 5: Mittlere Veränderung der Domäne *Kurzatmigkeit des HCMSQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

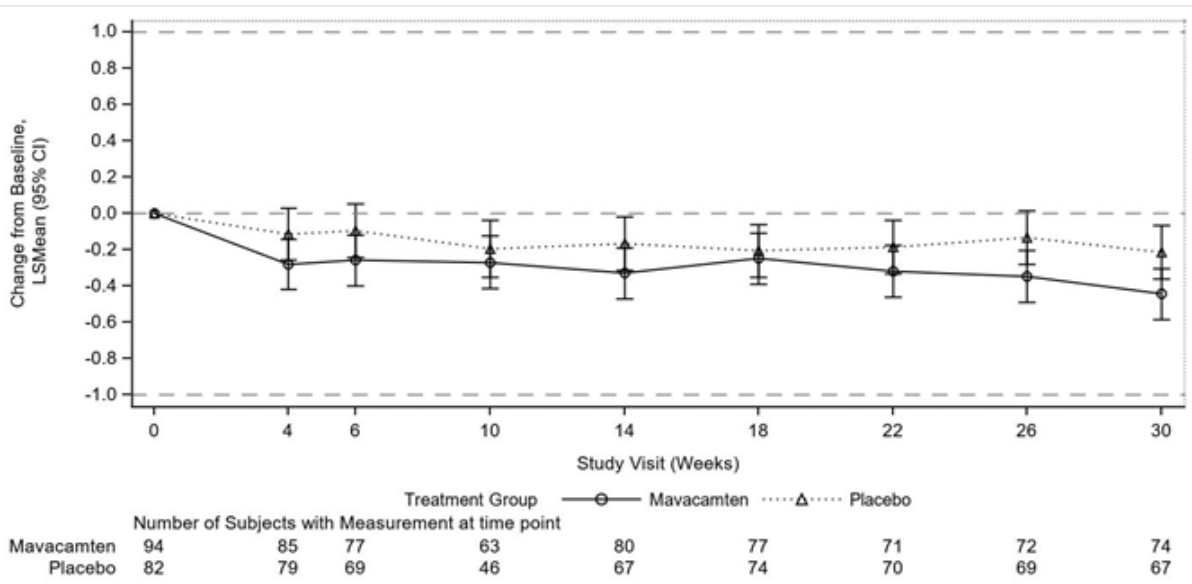


Abbildung 6: Mittlere Veränderung der Domäne *Fatigue des HCMSQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

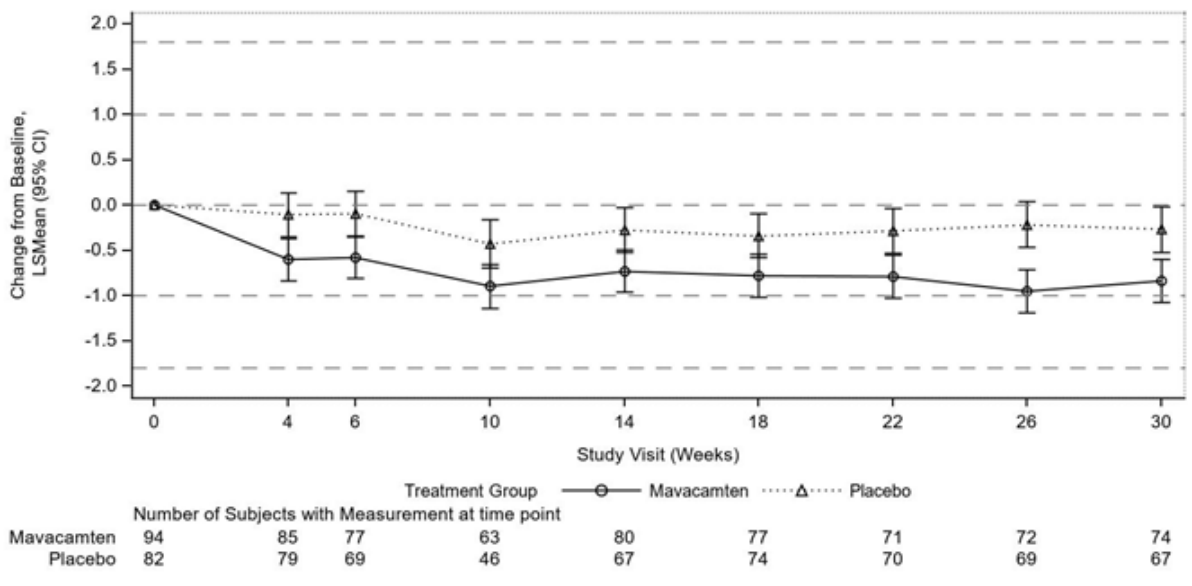


Abbildung 7: Mittlere Veränderung der Domäne *kardiovaskuläre Symptome des HCMSQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

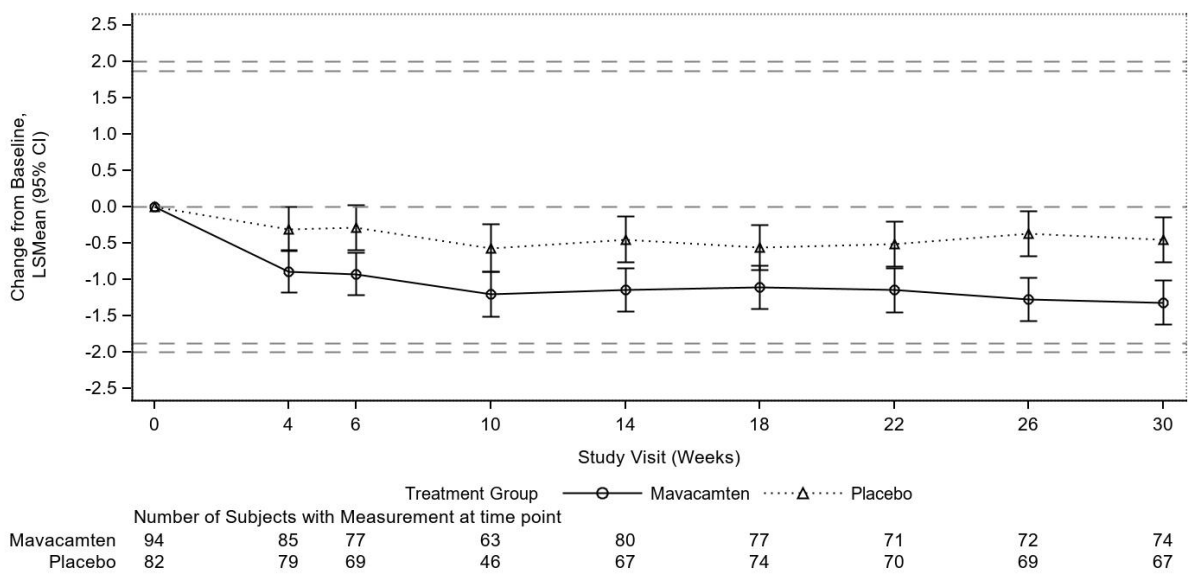


Abbildung 8: Mittlere Veränderung des *Gesamtscores des HCMSQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

3.6 Allgemeine Symptomatik

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	OR ^c [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
Jegliche Verbesserung ^d	87/102 (85,3)	47/ 88 (53,4)	1,62 [1,31; 2,00] < 0,0001	5,45 [2,55; 12,03] < 0,0001	33,04 [20,55; 45,53] < 0,0001
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; OR = <i>Odds Ratio</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen.</p> <p>b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.</p> <p>d. Jegliche Verbesserung war definiert als „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „geringfügig verbessert“.</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95%-KI] p-Wert	OR ^c [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
Jegliche Verbesserung	53/98 (54,1)	32/86 (37,2)	1,54 [1,12; 2,12] 0,0084	2,40 [1,20; 4,58] 0,0090	19,67 [5,94; 33,40] 0,0050
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; OR = <i>Odds Ratio</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen.</p> <p>b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.</p>					

3.7 Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rITT; Hauptanalyse gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
EXPLORER-HCM	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert		SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
MMRM ^c	89	70,51 (19,14)	8,96 [5,05; 12,86]	77	68,16 (19,84)	1,33 [-2,84; 5,50]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	7,62 [2,55; 12,69] 0,0033	0,46 [0,15; 0,77]
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1/[3/(4*(N_{\text{Mavacamten}}+N_{\text{Placebo}}-2)-1)]$ multipliziert.</p>									

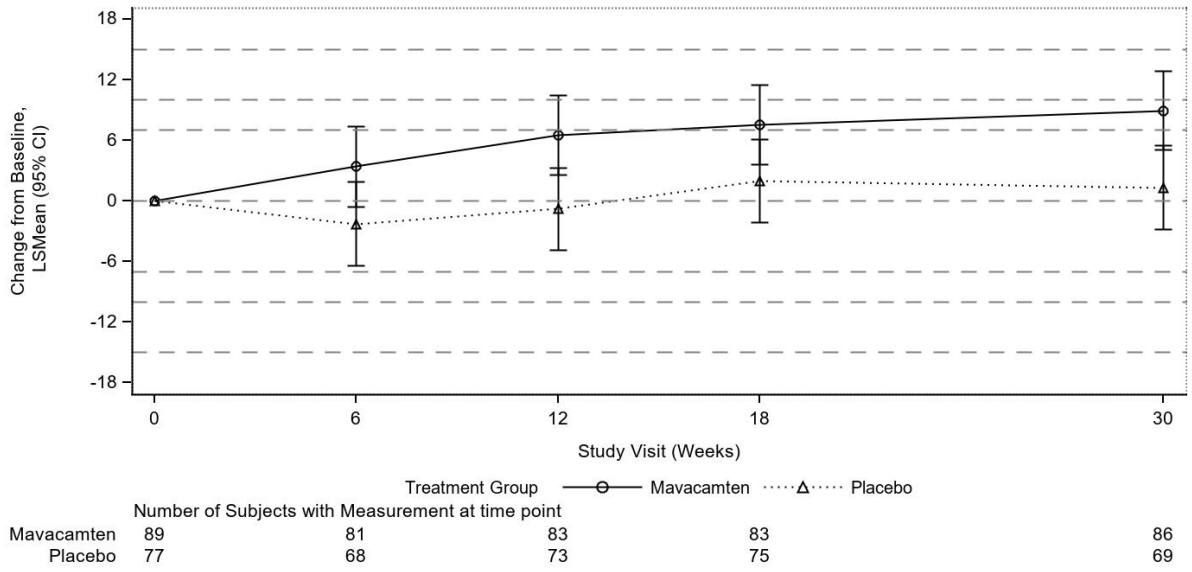


Abbildung 9: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS basierend auf dem MMRM (rITT)

3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ (rITT; Hauptanalyse, s. Kapitel 4.2.5 in Modul 4A des AMNOG Dossiers):

Protocol: MYK-461-005

Page 1 of 3

Comparison between Mavacamten and Placebo in KCCQ-23 Scores Change from Baseline to Week 30
Using Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)
rITT

KCCQ-23	Mavacamten (N = 110)			Placebo (N = 100)			Mavacamten vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	Difference in LS Mean Change (95% CI); p-value (2)	SMD as Hedge's g (95% CI) (3)
Physical limitation	87	71.20 (18.301)	12.97 (9.20, 16.74)	76	70.26 (19.626)	1.86 (-2.07, 5.79)	11.11 (6.34, 15.89) <0.0001	0.71 (0.40, 1.03)
Symptom frequency	87	70.38 (18.840)	12.86 (9.28, 16.45)	76	67.11 (24.479)	7.76 (3.99, 11.52)	5.11 (0.61, 9.61) 0.0263	0.35 (0.04, 0.66)
Symptom burden	87	72.41 (16.778)	12.30 (8.57, 16.04)	76	70.29 (21.445)	4.14 (0.21, 8.06)	8.17 (3.42, 12.92) 0.0008	0.53 (0.21, 0.84)
Symptom Stability	87	50.57 (14.253)	14.35 (8.89, 19.81)	76	49.34 (10.781)	4.43 (-1.41, 10.27)	9.92 (2.54, 17.30) 0.0085	0.41 (0.10, 0.72)
Self-efficacy	87	67.24 (26.430)	10.71 (6.31, 15.10)	76	68.26 (26.883)	12.95 (8.37, 17.54)	-2.24 (-7.87, 3.38)	-0.12 (-0.43, 0.19)

Data Cutoff 30Jun2020. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline on-treatment assessment.
(2) The LS means (95% CI) and the p-values are based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, with visit (within subject) entered as repeat measure. Models run using a CS covariance matrix.

(3) Hedges $g = (\text{mean chg Mava} - \text{mean chg Placebo}) / \text{pooled-SD}$, all multiplied by $(1 - (3 / (4 * df - 1)))$.

KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

Program Source: BMS_GMA\MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-sy-kccqmmrmsp2r.sas 10NOV2023:04:59

Comparison between Mavacamten and Placebo in KCCQ-23 Scores Change from Baseline to Week 30
Using Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)
rITT

	Mavacamten (N = 110)			Placebo (N = 100)			Mavacamten vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	Difference in LS Mean Change (95% CI); p-value (2)	SMD as Hedge's g (95% CI) (3)
KCCQ-23							0.4331	
Quality of life	87	55.84 (23.711)	17.75 (13.43, 22.07)	76	54.39 (22.339)	9.00 (4.50, 13.49)	8.75 (3.31, 14.18) 0.0017	0.49 (0.18, 0.81)
Social limitation	87	72.13 (21.225)	14.47 (10.31, 18.63)	76	67.35 (24.531)	6.00 (1.61, 10.39)	8.47 (3.19, 13.74) 0.0018	0.49 (0.18, 0.80)
KCCQ Overall Summary Score	87	67.64 (17.261)	15.00 (11.68, 18.31)	76	65.17 (19.650)	6.42 (2.97, 9.87)	8.58 (4.49, 12.66) <0.0001	0.64 (0.33, 0.96)
KCCQ Total Symptom Score	87	71.40 (16.765)	12.78 (9.34, 16.23)	76	68.70 (21.788)	6.22 (2.62, 9.83)	6.56 (2.25, 10.87) 0.0029	0.47 (0.15, 0.78)

Data Cutoff 30Jun2020. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline on-treatment assessment.

(2) The LS means (95% CI) and the p-values are based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, with visit (within subject) entered as repeat measure. Models run using a CS covariance matrix.

(3) Hedges g = (mean chg Mava - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

Program Source: BMS_GMA\MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-sy-kccqmmrmsp2r.sas 10NOV2023:04:59

Comparison between Mavacamten and Placebo in KCCQ-23 Scores Change from Baseline to Week 30
Using Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)
rITT

	Mavacamten (N = 110)			Placebo (N = 100)			Mavacamten vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	N (1)	Baseline Mean SD	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)	Difference in LS Mean Change (95% CI); p-value (2)	SMD as Hedge's g (95% CI) (3)
KCCQ-23								
KCCQ Clinical Summary Score	87	71.30 (16.397)	13.16 (9.93, 16.38)	76	69.48 (19.454)	4.37 (1.02, 7.72)	8.78 (4.79, 12.78) <0.0001	0.67 (0.36, 0.99)

Data Cutoff 30Jun2020. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline on-treatment assessment.

(2) The LS means (95% CI) and the p-values are based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, with visit (within subject) entered as repeat measure. Models run using a CS covariance matrix.

(3) Hedges g = (mean chg Mava - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

Program Source: BMS_GMA\MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-sy-kccqmmrmsp2r.sas 10NOV2023:04:59

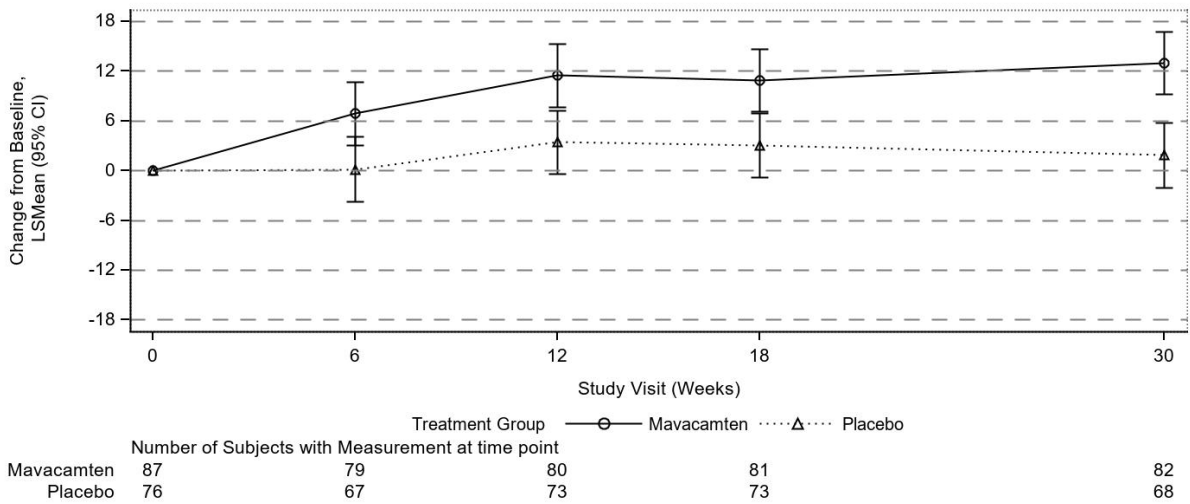


Abbildung 10: Mittlere Veränderung der Domäne körperliche Einschränkung des KCCQ *des* KCCQ basierend auf dem MMRM (rITT)

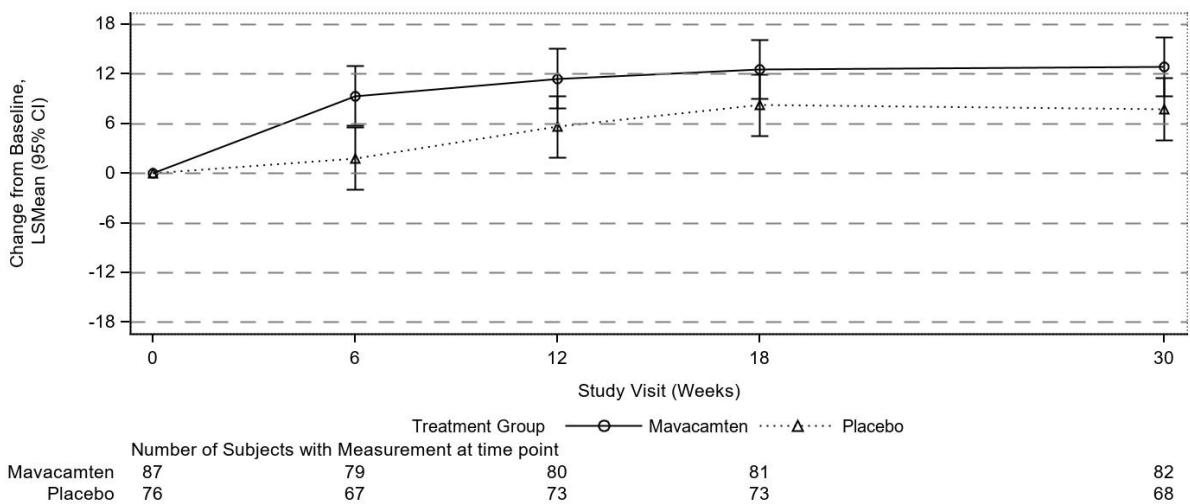


Abbildung 11: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptomhäufigkeit des* KCCQ basierend auf dem MMRM (rITT)

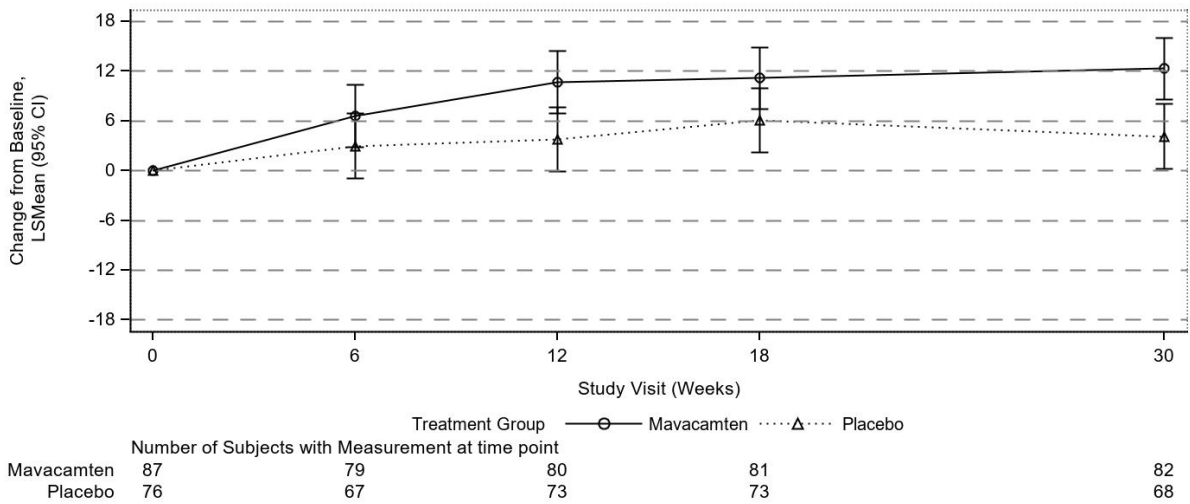


Abbildung 12: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptomlast des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

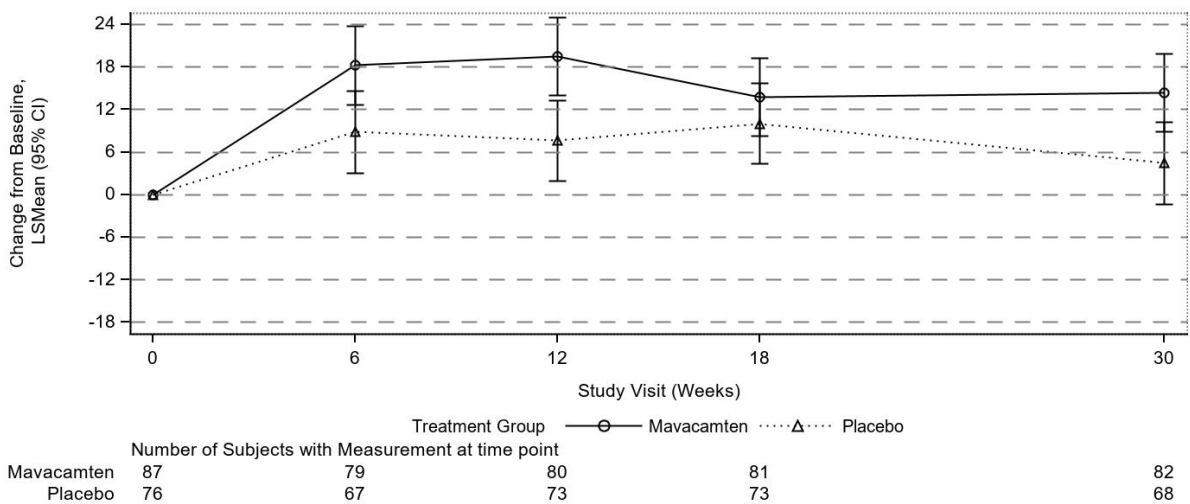


Abbildung 13: Mittlere Veränderung der Domäne *Symptomstabilität des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

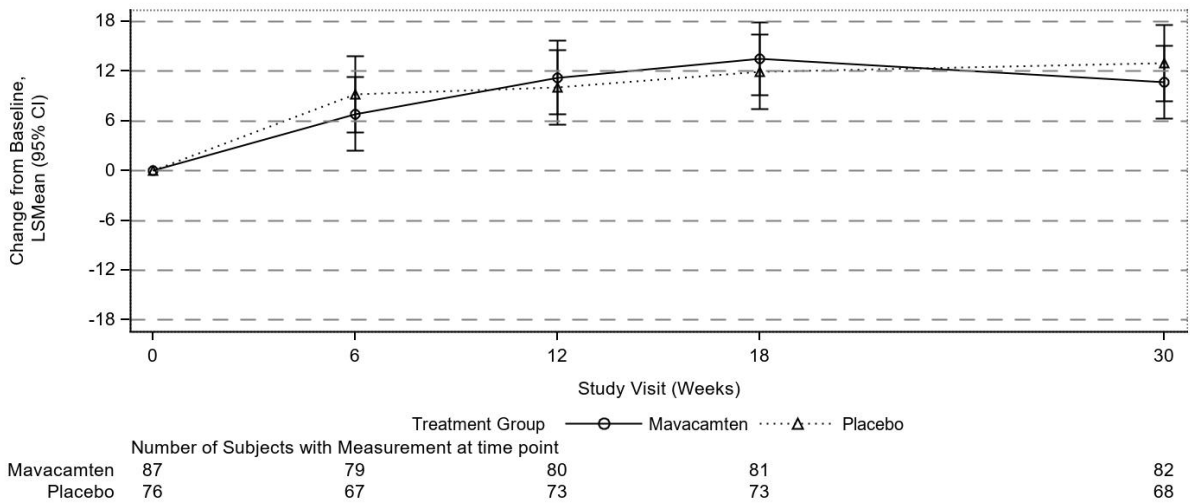


Abbildung 14: Mittlere Veränderung der Domäne *Selbstwirksamkeit des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

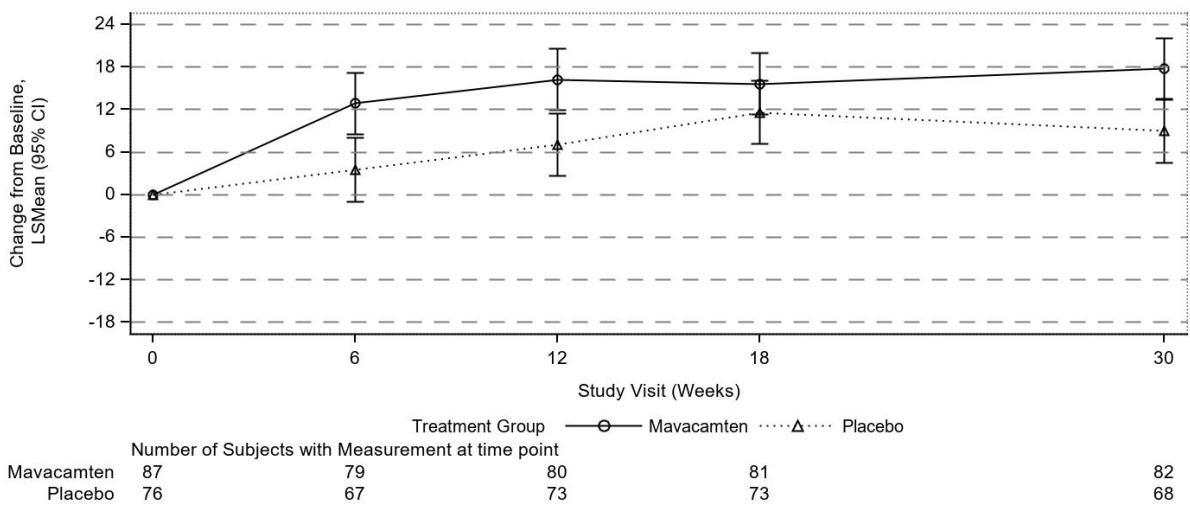


Abbildung 15: Mittlere Veränderung der Domäne *Lebensqualität des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

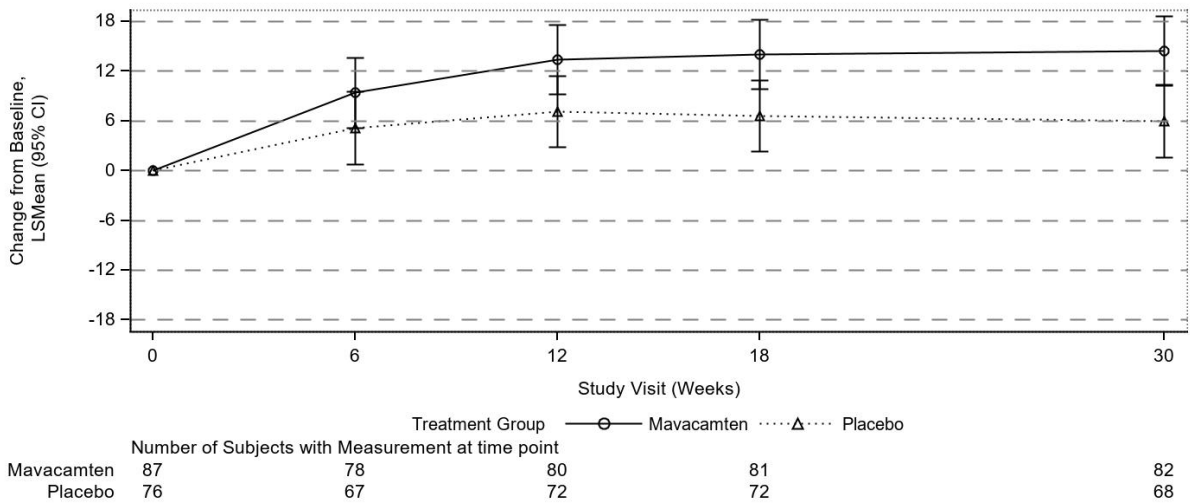


Abbildung 16: Mittlere Veränderung der Domäne *soziale Einschränkung des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

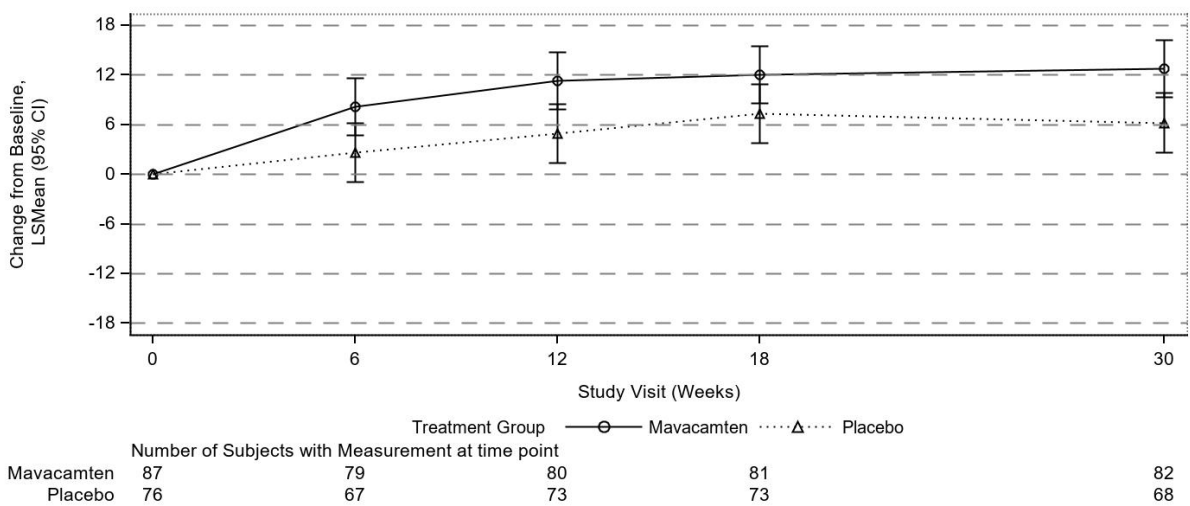


Abbildung 17: Mittlere Veränderung des *TSS des KCCQ* basierend auf dem MMRM (rITT)

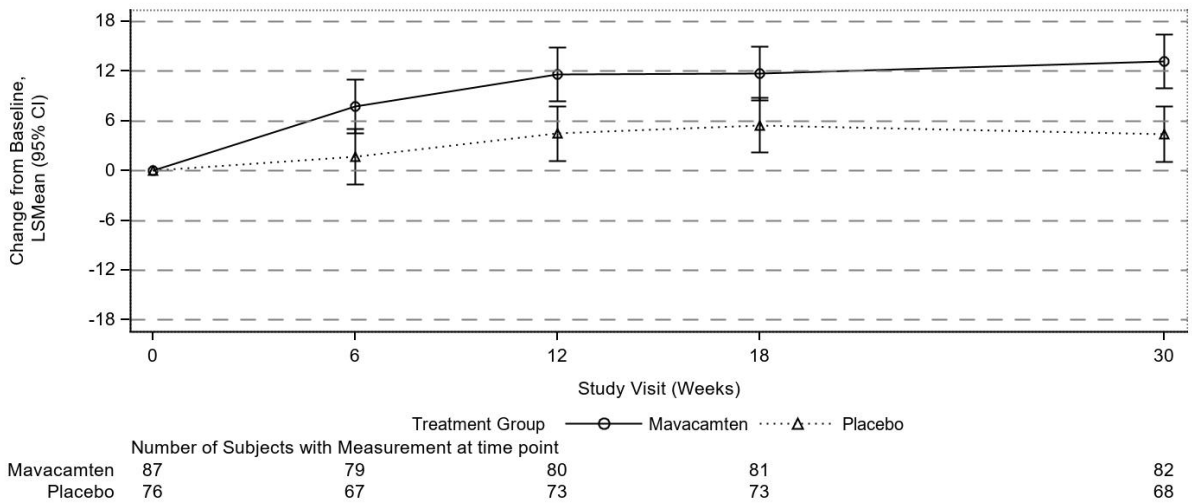


Abbildung 18: Mittlere Veränderung des CSS des KCCQ basierend auf dem MMRM (rITT)

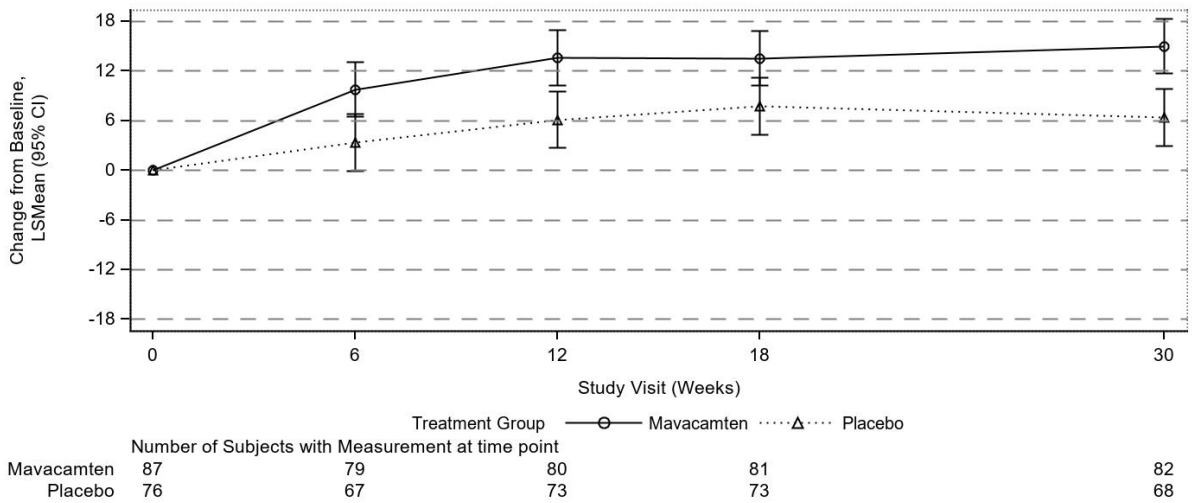


Abbildung 19: Mittlere Veränderung des OSS des KCCQ basierend auf dem MMRM (rITT)

3.9 Verträglichkeit

3.9.1 UE Hauptkategorien

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt *Verträglichkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – rSAF; UE-Hauptkategorien gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] ^b p-Wert ^b	OR [95%-KI] ^c p-Wert ^c	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
Jegliche UE ^d	99/110 (90,0)	83/100 (83,0)	1,08 [0,97; 1,21] 0,1620	1,78 [0,74; 4,48] 0,2220	6,78 [-2,67; 16,24] 0,1596
Schwere UE ^e	12/110 (10,9)	10/100 (10,0)	1,11 [0,49; 2,51] 0,8100	1,12 [0,42; 3,04] 0,8259	1,03 [-7,28; 9,35] 0,8075
SUE ^e	14/110 (12,7)	8/100 (8,0)	1,65 [0,70; 3,86] 0,2523	1,73 [0,63; 4,95] 0,2672	5,01 [-3,27; 13,29] 0,2360
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/110 (1,8)	1/100 (1,0)	1,94 [0,17; 22,18] 0,5935	1,94 [0,10; 115,66] 1,0000	0,92 [-2,34; 4,18] 0,5805

HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; OR = *Odds Ratio*; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

- Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfvärzt:innen.
- Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.
- Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.
- Für jegliche UE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Mavacamten und Placebo. Auf eine separate Darstellung wird hier verzichtet.
- Auf Ebene der SOC und PT traten keine schweren UE und keine SUE bei mindestens 5 % der Patient:innen bzw. mindestens 1 % der Patient:innen und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm auf, sodass gemäß Dossievorlage keine schweren UE und keine SUE nach SOC und PT dargestellt werden.

3.9.2 Jegliche UESI (rSAF; gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers)

Protocol: MYK-461-005

Page 1 of 1

Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest rSAF

	Mavacamten (N = 110)	Placebo (N = 100)	Mavacamten vs Placebo		
	Patients with event n (%)	Patients with event n (%)	Risk Ratio (95% CI) p-value (B)(C)	Odds Ratio (95% CI) p-value (B)(D)	Risk Difference (95% CI) p-value (B)(C)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT (A)	15 (13.6)	22 (22.0)	0.67 (0.38, 1.20) 0.1759	0.59 (0.26, 1.34) 0.1938	-7.09 (-17.25, 3.07) 0.1712
LVEF <= 30%	0	0	NA	NA	NA
OVERDOSE	15 (13.6)	22 (22.0)	0.67 (0.38, 1.20) 0.1759	0.59 (0.26, 1.34) 0.1938	-7.09 (-17.25, 3.07) 0.1712
PREGNANCY	0	0	NA	NA	NA

Data Cutoff Date: 30JUN2020

MedDRA version 21.0 CTC Version 4.0

(A) TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

(B) The analysis is stratified on baseline NYHA class, beta blocker use, and exercise type (per IXRS).

(C) Risk ratio /Risk Difference is based on Mantel-Haenszel method. p-value and 95% CI are derived using normal approximation.

(D) Odds ratio is based on Cochran-Mantel-Haenszel method.

95% CI are derived using the exact method. p-value is calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel-Test using the exact method.

Non-Severe includes severity of mild or moderate. Severe includes severe, life-threatening and fatal.

NA= Not Applicable.

Program Source: MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-ae-teaessocsp2tbin.sas

09NOV2023:04:12

3.9.3 Jegliche UE von klinischem Interesse (rSAF; gemäß Kapitel 4.2.5 aus Modul 4A des AMNOG Dossiers)

Protocol: MYK-461-005

Page 1 of 2

Analysis of Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest rSAF

TEAEs (A) of Clinical Interest	Mavacamten (N = 110)	Placebo (N = 100)	Mavacamten vs Placebo		
	n (%)	n (%)	Risk Ratio (95% CI) p-value (B)(C)	Odds Ratio (95% CI) p-value (B)(D)	Risk Difference (95% CI) p-value (B)(C)
PATIENTS WITH ANY TEAEs OF CLINICAL INTEREST	46 (41.8)	38 (38.0)	1.12 (0.80, 1.56) 0.5184	1.20 (0.66, 2.18) 0.5714	4.39 (-8.90, 17.67) 0.5174
PATIENTS WITH MAJOR CARDIAC EVENTS (MACE)	2 (1.8)	3 (3.0)	0.48 (0.07, 3.50) 0.4681	0.46 (0.04, 4.91) 0.6433	-1.51 (-5.43, 2.40) 0.4493
PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION TEAEs	10 (9.1)	8 (8.0)	1.17 (0.48, 2.87) 0.7314	1.19 (0.39, 3.69) 0.8051	1.32 (-6.16, 8.81) 0.7286
PATIENTS WITH SYNCOPE/PRESYNCOPE (BROAD) TEAEs	25 (22.7)	19 (19.0)	1.20 (0.71, 2.06) 0.4954	1.26 (0.62, 2.61) 0.5055	3.95 (-7.42, 15.31) 0.4965
PATIENTS WITH SYNCOPE/PRESYNCOPE [NARROW] TEAEs	6 (5.5)	5 (5.0)	1.00 (0.34, 2.89) 0.9941	1.00 (0.24, 4.35) 1.0000	-0.02 (-6.40, 6.35) 0.9944

Data Cutoff Date: 30JUN2020

MedDRA version 21.0 CTC Version 4.0

(A) TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

(B) The analysis is stratified on baseline NYHA class, beta blocker use, and exercise type (per IXRS).

(C) Risk ratio /Risk Difference is based on Mantel-Haenszel method. p-value and 95% CI are derived using normal approximation.

(D) Odds ratio is based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
95% CI are derived using the exact method. p-value is calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel-Test using the exact method.
Non-Severe includes severity of mild or moderate. Severe includes severe, life-threatening and fatal.
NA = Not Applicable. NE = Not Estimable.
Program Source: BMS_GMA\MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-ae-aeteaecsp2tbin.sas 09NOV2023:04:11

Analysis of Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest
rSAF

TEAEs (A) of Clinical Interest	Mavacamten (N = 110)	Placebo (N = 100)	Mavacamten vs Placebo		
	n (%)	n (%)	Risk Ratio (95% CI) p-value (B)(C)	Odds Ratio (95% CI) p-value (B)(D)	Risk Difference (95% CI) p-value (B)(C)
PATIENTS WITH CARDIAC FAILURE TEAEs	3 (2.7)	5 (5.0)	0.62 (0.16, 2.40) 0.4865	0.59 (0.09, 3.28) 0.7129	-1.86 (-7.09, 3.37) 0.4861
PATIENTS WITH QTC PROLONGATION	0	1 (1.0)	0.00 (NE, NE) NE	0.00 (0.00, 17.81) 0.4839	-1.01 (-2.98, 0.96) 0.3155
PATIENTS WITH HEPATIC EVENTS	3 (2.7)	3 (3.0)	0.97 (0.20, 4.68) 0.9685	0.97 (0.13, 7.38) 1.0000	-0.09 (-4.82, 4.63) 0.9687
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DISORDERS	1 (0.9)	1 (1.0)	1.12 (0.07, 18.04) 0.9371	1.12 (0.01, 87.76) 1.0000	0.11 (-2.59, 2.81) 0.9370
PATIENTS WITH DIZZINESS, SYNCOPE/PRESYNCOPE, AND FALL-RELATED AE _s	36 (32.7)	23 (23.0)	1.45 (0.93, 2.26) 0.1022	1.66 (0.87, 3.22) 0.1264	10.50 (-1.93, 22.94) 0.0977
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS/MYOPATHY	0	0	NA	NA	NA

Data Cutoff Date: 30JUN2020

MedDRA version 21.0 CTC Version 4.0

(A) TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

(B) The analysis is stratified on baseline NYHA class, beta blocker use, and exercise type (per IXRS).

(C) Risk ratio /Risk Difference is based on Mantel-Haenszel method. p-value and 95% CI are derived using normal approximation.

(D) Odds ratio is based on Cochran-Mantel-Haenszel method.

95% CI are derived using the exact method. p-value is calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel-Test using the exact method.

Non-Severe includes severity of mild or moderate. Severe includes severe, life-threatening and fatal.

NA = Not Applicable. NE = Not Estimable.

Program Source: BMS_GMA\MYK_MMA3\JAB28522\Biostatistics\Production\Tables\EBR1867_AddendumI\rt-ae-aeteaesp2tbin.sas 09NOV2023:04:11

Unterlagen BMS nach mündlicher Anhörung

Datum	15.12.2023
Stellungnahme zu	Mavacamten (Camzyos®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM). (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962) IQWiG-Bericht – Nr. 1663, Dossierbewertung, A23-76, Version 1.0, 24.10.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die rITT-Population umfasst alle Patient:innen der ITT-Population der Studie EXPLORER-HCM-Studie gemäß Kapitel 4.2.5 in Modul 4A des AM-NOG Dossiers, die zu <u>Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • entweder mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker (Monotherapie) • oder einem Calciumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Monotherapie mit Verapamil oder Diltiazem) als HO-CM-Begleittherapie <p>behandelt wurden, unabhängig davon, ob diese begleitende Therapie laut Angabe der Prüfer:in bzw. des Prüfer:in zur Behandlung der HO-CM oder aus einem anderen Grund erfolgte.</p> <p>Die rITT-Population war die maßgebliche Population dieser Sensitivitätsanalyse zur Auswertung der Patientencharakteristika und Wirksamkeitseffekte.</p> <p>Da alle randomisierten Patient:innen in der Studie EXPLORER-HCM mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden und diese der randomisierten Behandlungszuweisung entsprach (siehe Kapitel 4.2 in Modul 4A des AMNOG Dossiers), entspricht die rSAF-Population der rITT-Population. Die rSAF-Population ist die maßgebliche Population dieser Sensitivitätsanalyse zur Auswertung der Verträglichkeit.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten unter den Spezifikationen in Kapitel 4.2.5 im Modul 4A des AMNOG Dossiers.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) nimmt im nachfolgenden Abschnitt zu den folgenden geforderten Nachreichungen für die Sensitivitätsanalyse Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Auswertungen zu den Unerwünschten Ereignissen differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOC und PT nach MedDRA) 2. Auflistung der Begleittherapien, die die Patientinnen und Patienten in der rITT-Population erhalten haben (analog Tabelle 5 in der IQWiG-Bewertung) <p>Subgruppenanalysen patientenrelevanter Endpunkte der rITT/rSAF-Population</p>	
<p>1. Auswertungen zu den Unerwünschten Ereignissen differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen (als SOC und PT nach MedDRA)</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurde auf eine separate Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT für die rSAF (identisch zur rITT, siehe Kapitel 3 im Anhang der Stellungnahme) verzichtet, da aus Sicht von BMS keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsarmen auftraten. Weiter traten auf Ebene der SOC und PT keine schweren UE und keine SUE bei mindestens 5 % der Patient:innen bzw. mindestens 1 % der Patient:innen und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm auf, sodass gemäß Dossievorlage keine schweren UE und keine SUE nach SOC und PT dargestellt wurden.</p> <p>Dies wurde in den Fußnoten d und e der Tabelle 3.9.1 im Anhang der Stellungnahme transparent dargelegt.</p> <p>Aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen reichen wir die Analysen für jegliche UE nach SOC/PT dennoch nach (siehe Kapitel 1 im Anhang dieser Anlage).</p>	
<p>2. Auflistung der Begleittherapien, die die Patient:innen in der rITT-Population erhalten haben (analog Tabelle 5 in der IQWiG-Bewertung)</p> <p>Wie in der Stellungnahme dargelegt, bezieht sich das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auf die Tabelle 14.1.9.3 im Appendix des Studienberichts. Insbesondere schränkt diese Darstellung auf die Therapierationale HOCM ein (siehe auch Tabelle 1 im Anhang der Stellungnahme). Es wurde auch erläutert, dass die gesamte Teilpopulation zVT-konform behandelte Patient:innen innerhalb der Studie EXPLORER-HCM aus Sicht von BMS hingegen auch jene Patient:innen umfasst, die aufgrund von Komorbiditäten mit den entsprechenden Substanzen gemäß zVT behandelt wurden. Im Gegensatz zu Tabelle 5 in der IQWiG Nutzenbewertung stellen wir somit in Kapitel 2 im Anhang dieser Anlage die Begleittherapien im Studienverlauf unabhängig der Therapierationale für die rSAF dar.</p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Subgruppenanalysen patientenrelevanter Endpunkte der rITT/rSAF-Population</p> <p>In Kapitel 3 im Anhang dieser Anlage werden die Subgruppenanalysen für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte und alle prä-spezifizierten Subgruppenmerkmale für die rITT/rSAF dargestellt. Aus Sicht von BMS sind jedoch nur die in Abschnitt 4.2.5.4 des AMNOG Dossiers gelisteten Merkmale bewertungsrelevant. Zur Einordnung von Subgruppeneffekten mit signifikanten Interaktionstest sei auf Abschnitt 4.3.1.3.2.3 im AMNOG Dossier verwiesen.</p> <p>Übergeordnet wurde lediglich bei einzelnen Subgruppenanalysen ein signifikanter Interaktionstest beobachtet. Bei näherer Betrachtung zeigten sich mehrheitlich gleichgerichtete Behandlungseffekte zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT innerhalb der Subgruppen. Bei gleichgerichteten Effekten ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen. In vielen Fällen konnte sogar für alle entsprechenden Subgruppenmerkmale die statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT bestätigt werden.</p> <p>Ganz vereinzelt zeigten sich nicht gleichgerichtete Effektschätzer. Nachdem eine unterschiedliche Ausrichtung der Effektmaße zwischen den Subgruppen lediglich in Bezug auf jeweils einen Endpunkt bzw. eine Operationalisierung beobachtet wurden, die der Population entgegengerichteten Effekte keine statistische Signifikanz aufwiesen und kein endpunktübergreifendes Muster erkennbar war, ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die zugrundeliegenden Merkmale unwahrscheinlich.</p> <p>Somit ist aus Sicht von BMS zusammenfassend nicht von einer Modifika-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tion der Behandlungseffekte von Mavacamten durch die untersuchten Merkmale auszugehen.	

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), Nr. 1663, A23-74, Version 1.0, Stand: 24.10.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine chronische Herzmuskelerkrankung, die charakterisiert ist durch eine Hypertrophie der linksventrikulären Wand (≥ 15 mm bzw. ≥ 13 mm bei positiver Familienanamnese), die nicht auf hämodynamischen Ursachen (z. B. Hypertonie, Klappenerkrankungen) oder systemischen Erkrankungen (z. B. Amyloidose) beruht. Bei etwas mehr als der Hälfte der Fälle sind Mutationen in Genen nachweisbar, die Proteine des Sarkomers kodieren. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Mit unvollständiger Penetranz führt die gesteigerte Aktin-Myosin-Interaktion zu einer Myokardhypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und relativer Koronarinsuffizienz.</p> <p>Bei der obstruktiven Form der HCM (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HOCM) wird durch eine Vorwölbung des hypertrophierten Septums die linksventrikuläre Ausflussbahn (left ventricular outflow tract, LVOT) eingeengt. Diagnosekriterium ist ein erhöhter LVOT-Spitzengradient in der Echokardiographie. Durch den Sog auf die Mitralklappensegel entwickelt sich häufig eine Mitralklappeninsuffizienz.</p> <p>Die HOCM verläuft oft lange asymptomatisch, ist jedoch mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien assoziiert. Sie ist neben der Myokarditis die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD) junger Menschen. Im Spätstadium kann die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomatik der HOCM einer valvulären Aortenstenose ähneln (Angina pectoris, Belastungsdyspnoe, Synkopen).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Mavacamten wurde am 26.06.2023 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) HOCM. Der Wirkstoff hemmt selektiv die kardiale Myosin-ATPase und reduziert dadurch die Ausbildung von Aktin-Myosin-Querbrücken. Dies soll die Relaxation des Herzmuskels verbessern und die LVOT-Obstruktion verringern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.10	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Mavacamten wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten</p> <table border="1" data-bbox="327 762 1207 935"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 762 752 804">Indikation</th> <th data-bbox="752 762 1207 804">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 804 752 935">Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM)</td> <td data-bbox="752 804 1207 935">Therapie nach ärztlicher Maßgabe^{b,c,d,e,f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In der Leitlinie (1) werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen. c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr. d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet. e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird. f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).</p> <p>NYHA: New York Heart Association</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b,c,d,e,f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b,c,d,e,f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapie der HOCM zielt auf eine Verbesserung der Prognose (insbesondere Verhinderung des plötzlichen Herztodes) und der Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Leistungsminderung). Bislang ist durch keine medikamentöse Therapie eine Prognoseverbesserung belegt. Bei einem hohen SCD-Risiko (überlebter SCD, rezidivierende symptomatische ventrikuläre Tachykardien) wird von Leitlinien (1, 2) die Implantation eines Defibrillators empfohlen.</p> <p>Allgemeinmaßnahmen beinhalten eine Normalisierung des Körpergewichts und den Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum. Volumenmangel und vasodilatierende Arzneimittel, wie beispielsweise Nitrate, ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, sollten vermieden werden, da sie zu einer Zunahme der LVOT-Obstruktion führen können.</p> <p>Die symptomatische, medikamentöse Therapie der HOCM basiert auf nicht vasodilatierenden Betablockern oder – bei unzureichendem Ansprechen bzw. Unverträglichkeit gegenüber Betablockern – auf Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp (Verapamil oder Diltiazem). Betablocker und Kalziumantagonisten sollten bis zur Besserung der klinischen Symptomatik bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis auftitriert werden. Bei fortbestehender Dyspnoe können Diuretika versucht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, allerdings nur in niedriger Dosis, um eine Hypovolämie mit Zunahme der LVOT-Obstruktion zu vermeiden.</p> <p>Internationale Leitlinien (1, 2) empfehlen bei unzureichendem Ansprechen auf Betablocker und Kalziumantagonisten eine Kombination mit dem Klasse IA-Antiarrhythmikum Disopyramid. Dieses ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen und nicht verfügbar.</p> <p>Bei Persistenz von Beschwerden (NYHA III/IV und/oder rezidivierenden belastungsinduzierten Synkopen) trotz optimierter medikamentöser Therapie wird bei hochgradiger Obstruktion (Druckgradient von ≥ 50 mmHg) eine invasive Therapie empfohlen. Es stehen kardiochirurgische (Myektomie nach Morrow) oder katheterinterventionelle (Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie, TASH) Septumreduktionsverfahren zur Verfügung. Zudem kann ein DDD-Schrittmacher mit kurzer AV-Überleitungszeit die LVOT-Obstruktion verbessern. Die Studie EXPLORER-HCM schloss auch Patientinnen und Patienten ein, für die invasive Maßnahmen empfohlen werden (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie). Die ZVT umfasst für die untersuchte Population deshalb auch die Option invasiver Maßnahmen zur Symptomkontrolle der HOCM.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.11–I.15, S. I.22–I.23</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 96–123, S. 284–307</p> <p>Dossier pU Modul 4A Anhang 4G S. 37–39</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) EXPLORER-HCM verglich Mavacamten gegen Placebo bei symptomatischer HOCM. Ihr Design wird im Folgenden näher beschrieben:</p> <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening bis sieben Wochen, Behandlung 30 Wochen, Nachbeobachtung acht Wochen <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mavacamten: n = 123 • Placebo: n = 128 <p>Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: Mavacamten 5 mg oder Placebo oral einmal täglich • Dosisanpassung zwischen 2,5 mg bis 15 mg in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration (PK), der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und dem Valsalva-Gradienten (Details siehe Dossier Modul 4A, Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19) • Pausierung bei LVEF in Ruhe < 50 %, PK von Mavacamten ≥ 1000 ng/ml und abnormen Werten des QTcF (QT-Intervall mit Friderica Korrektur) (Details siehe Dossier Modul 4A, S.113) <p>Primärer Endpunkt</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Klinisches Ansprechen, operationalisiert als Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ (maximalen Sauerstoffaufnahme) um $\geq 1,5$ ml/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • HOCM entsprechend den Diagnosekriterien der ESC- (3) sowie der ACC/AHA-Leitlinie (4), insbesondere <ul style="list-style-type: none"> - Wanddicke des linken Ventrikels ≥ 15 mm bzw. ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese - LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg in Ruhe, unter Valsalva-Manöver oder nach körperlicher Belastung • LVOT-Spitzengradient ≥ 30 mmHg unter Valsalva-Manöver <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF < 55 % • Infiltrations- oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursacht, z. B. Amyloidose oder Morbus Fabry 	<p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer Koronararterie oder Zustand nach Myokardinfarkt) • QTcF > 500 ms • EKG-Abnormalitäten, die als Sicherheitsrisiko eingestuft wurden (z. B. atrioventrikulärer Block 2. Grades) • paroxysmales intermittierendes Vorhofflimmern • permanentes oder persistierendes Vorhofflimmern ohne adäquate Frequenzkontrolle für mindestens sechs Monate bzw. ohne Antikoagulation für mindestens vier Wochen • Synkopen, belastungsinduzierte ventrikuläre Tachyarrhythmien, überlebter Herzstillstand oder angemessenes Auslösen eines implantierten Kardioverter-Defibrilators (ICD) in den sechs Monaten vor dem Screening • invasive Septumreduktion in den sechs Monaten vor dem Screening • geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² • Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase > 3 x ULN (obere Grenze des Referenzbereichs) <p>Patientencharakteristika</p> <p>In die Studie EXPLORER-HCM wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 59 Jahre alt und litten mehrjährig (durchschnittlich sieben Jahre) an</p>	<p>und ventrikulären Tachyarrhythmien) wurden aufgrund der umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien nicht in der Studie untersucht.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p>einer HOCM. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht angegeben.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-HCM</p> <table border="1" data-bbox="331 533 1205 1302"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mavacamten n = 123</th> <th>Placebo n = 128</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (MW)</td> <td>59 Jahre</td> <td>59 Jahre</td> </tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td> <td>54 %</td> <td>65 %</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungsdauer (MW)</td> <td>7 Jahre</td> <td>7 Jahre</td> </tr> <tr> <td>pathogene HCM-Mutation</td> <td>23 %</td> <td>17 %</td> </tr> <tr> <td>Mutationsvariante unklarer Signifikanz</td> <td>26 %</td> <td>34 %</td> </tr> <tr> <td>LVOT-Gradient in Ruhe ≤ 30 mmHg</td> <td>29 %</td> <td>32 %</td> </tr> <tr> <td>maximale Wanddicke des linken Ventrikels (MW)</td> <td>20 mm</td> <td>20 mm</td> </tr> <tr> <td>NYHA-Klasse II</td> <td>72 %</td> <td>74 %</td> </tr> <tr> <td>LVEF (MW)</td> <td>74 %</td> <td>74 %</td> </tr> <tr> <td>Herzfrequenz (MW)</td> <td>63/min</td> <td>62/min</td> </tr> <tr> <td>Blutdruck (MW)</td> <td>128/76 mmHg</td> <td>128/76 mmHg</td> </tr> <tr> <td>ICD</td> <td>22 %</td> <td>23 %</td> </tr> <tr> <td>SRT in der Anamnese</td> <td>9 %</td> <td>6 %</td> </tr> <tr> <td>langsame CYP2C19-Metabolisierer</td> <td>2 %</td> <td>2 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>CYP2C19: Cytochrom P450; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; MW: Mittelwert, NYHA: New York Heart Association; SRT: Septumreduktionstherapie</p>		Mavacamten n = 123	Placebo n = 128	Alter (MW)	59 Jahre	59 Jahre	männliches Geschlecht	54 %	65 %	Erkrankungsdauer (MW)	7 Jahre	7 Jahre	pathogene HCM-Mutation	23 %	17 %	Mutationsvariante unklarer Signifikanz	26 %	34 %	LVOT-Gradient in Ruhe ≤ 30 mmHg	29 %	32 %	maximale Wanddicke des linken Ventrikels (MW)	20 mm	20 mm	NYHA-Klasse II	72 %	74 %	LVEF (MW)	74 %	74 %	Herzfrequenz (MW)	63/min	62/min	Blutdruck (MW)	128/76 mmHg	128/76 mmHg	ICD	22 %	23 %	SRT in der Anamnese	9 %	6 %	langsame CYP2C19-Metabolisierer	2 %	2 %	<p>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.</p>
	Mavacamten n = 123	Placebo n = 128																																													
Alter (MW)	59 Jahre	59 Jahre																																													
männliches Geschlecht	54 %	65 %																																													
Erkrankungsdauer (MW)	7 Jahre	7 Jahre																																													
pathogene HCM-Mutation	23 %	17 %																																													
Mutationsvariante unklarer Signifikanz	26 %	34 %																																													
LVOT-Gradient in Ruhe ≤ 30 mmHg	29 %	32 %																																													
maximale Wanddicke des linken Ventrikels (MW)	20 mm	20 mm																																													
NYHA-Klasse II	72 %	74 %																																													
LVEF (MW)	74 %	74 %																																													
Herzfrequenz (MW)	63/min	62/min																																													
Blutdruck (MW)	128/76 mmHg	128/76 mmHg																																													
ICD	22 %	23 %																																													
SRT in der Anamnese	9 %	6 %																																													
langsame CYP2C19-Metabolisierer	2 %	2 %																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begleittherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • erlaubt: Betablocker, Verapamil oder Diltiazem in stabiler Dosierung mindestens 14 Tage vor Screening und geplante stabile Dosisfortführung (Anpassungen im Studienverlauf bei Unverträglichkeit oder Sicherheitsbedenken möglich) • nicht erlaubt: Disopyramid, Ranolazin, Kombination eines Betablockers mit Verapamil bzw. Diltiazem, starke und moderate CYP2C19-Inhibitoren, starke CYP3A4-Inhibitoren (Absetzen 14 Tage vor Screening) <p>Die Angaben zur Begleittherapie mit Betablockern und Kalziumantagonisten weichen innerhalb des Dossiers Modul 4A geringfügig voneinander ab (Tabelle 4-21, Tabelle 4-17 und Anhang 4G). Deutliche Inkonsistenzen bestehen zwischen den publizierten Daten und dem durch das IQWiG zitierten Studienbericht. In Tabelle 3 werden deshalb sowohl die Angaben zur Begleittherapie aus Modul 4A als auch aus dem Studienbericht aufgeführt. Laut Studienbericht werden deutlich weniger Patienten adäquat, d. h. mit nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, behandelt als in Modul 4A angegeben. Dagegen liegt laut Modul 4A der Anteil der Patienten mit nicht empfohlener Medikation (vasodilatierende Betablocker, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ) höher als im Studienbericht vermerkt.</p>	<p>Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und die nachgereichten Unterlagen legen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar, so dass die Daten der Studie EXPLORER-HCM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<p>Tabelle 3: Therapie mit Betablockern und Kalziumkanalblockern zu Studienbeginn in der Studie EXPLORER-HCM (entsprechend dem durch das IQWiG zitierten Studienbericht und Modul 4A, Anhang G)</p> <table border="1" data-bbox="338 534 1198 1189"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 534 510 603"></th> <th colspan="2" data-bbox="510 534 846 603">Mavacamten n = 123</th> <th colspan="2" data-bbox="846 534 1198 603">Placebo n = 128</th> </tr> <tr> <th data-bbox="338 603 510 754"></th> <th data-bbox="510 603 698 754">Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)</th> <th data-bbox="698 603 846 754">Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)</th> <th data-bbox="846 603 1034 754">Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)</th> <th data-bbox="1034 603 1198 754">Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 754 510 885">nicht vasodilatierende Betablocker</td> <td data-bbox="510 754 698 885">80 (65 %)</td> <td data-bbox="698 754 846 885">95 (77 %)</td> <td data-bbox="846 754 1034 885">73 (57 %)</td> <td data-bbox="1034 754 1198 885">89 (70 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 885 510 922">Verapamil</td> <td data-bbox="510 885 698 922">18 (15 %)</td> <td data-bbox="698 885 846 922">21 (17 %)</td> <td data-bbox="846 885 1034 922">9 (7 %)</td> <td data-bbox="1034 885 1198 922">14 (9 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 922 510 959">Diltiazem</td> <td data-bbox="510 922 698 959">5 (4 %)</td> <td data-bbox="698 922 846 959">6 (5 %)</td> <td data-bbox="846 922 1034 959">3 (2 %)</td> <td data-bbox="1034 922 1198 959">6 (5 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 959 510 1066">vasodilatierende Betablocker</td> <td data-bbox="510 959 698 1066">1 (< 1 %)</td> <td data-bbox="698 959 846 1066">2 (2 %)</td> <td data-bbox="846 959 1034 1066">4 (3 %)</td> <td data-bbox="1034 959 1198 1066">7 (5 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1066 510 1189">Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ</td> <td data-bbox="510 1066 698 1189">1 (< 1 %)</td> <td data-bbox="698 1066 846 1189">9 (7 %)</td> <td data-bbox="846 1066 1034 1189">2 (2 %)</td> <td data-bbox="1034 1066 1198 1189">12 (9 %)</td> </tr> </tbody> </table>		Mavacamten n = 123		Placebo n = 128			Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)	Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)	Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)	Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)	nicht vasodilatierende Betablocker	80 (65 %)	95 (77 %)	73 (57 %)	89 (70 %)	Verapamil	18 (15 %)	21 (17 %)	9 (7 %)	14 (9 %)	Diltiazem	5 (4 %)	6 (5 %)	3 (2 %)	6 (5 %)	vasodilatierende Betablocker	1 (< 1 %)	2 (2 %)	4 (3 %)	7 (5 %)	Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ	1 (< 1 %)	9 (7 %)	2 (2 %)	12 (9 %)	
	Mavacamten n = 123		Placebo n = 128																																		
	Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)	Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)	Studien-bericht (IQWiG Dossier-bewertung, Tabelle 5, S. I.14)	Dossier Modul 4A (Anhang 4G, S.38–39)																																	
nicht vasodilatierende Betablocker	80 (65 %)	95 (77 %)	73 (57 %)	89 (70 %)																																	
Verapamil	18 (15 %)	21 (17 %)	9 (7 %)	14 (9 %)																																	
Diltiazem	5 (4 %)	6 (5 %)	3 (2 %)	6 (5 %)																																	
vasodilatierende Betablocker	1 (< 1 %)	2 (2 %)	4 (3 %)	7 (5 %)																																	
Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ	1 (< 1 %)	9 (7 %)	2 (2 %)	12 (9 %)																																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.16–I.18</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 116–124</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die vorgelegte Studie EXPLORER-HCM aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Studiendauer von 30 Wochen ist bei einer chronischen Erkrankung zu kurz, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu beurteilen. Aus Sicht der AkdÄ wäre hierzu eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich. 2. Die Studienpopulation ist nach Einschätzung der AkdÄ nicht ausreichend repräsentativ für die zugelassene Population. Beim Screening wurden 41 % der Patienten ausgeschlossen, weil sie die umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht erfüllten (5). Dies betraf Patienten mit häufigen komorbiden Erkrankungen (bspw. einer KHK jeglichen Schweregrades, paroxysmalem Vorhofflimmern oder einem atrioventrikulären Block 2. Grades), aber auch Patienten mit typischen Symptomen der HOCM (z. B. Synkopen und ventrikulären Tachyarrhythmien in den sechs Monaten vor dem Screening). Insbesondere die Verträglichkeit von Mavacamten lässt sich anhand dieser selektierten Population nicht sicher beurteilen. 3. Ein Viertel der eingeschlossenen Patienten erfüllten bei Studieneinschluss laut aktuellen Leitlinien die Kriterien für eine invasive Therapie (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie). Es ist unklar, ob die 	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Option einer invasiven Therapie für diese Patientengruppe im Studienverlauf geprüft wurde.</p> <p>4. Innerhalb des Dossiers Modul 4A macht der pU inkonsistente Angaben zur Basistherapie mit Betablockern (Tabelle 4-21, Tabelle 4-17 und Anhang 4G), die stärksten Abweichungen bestehen laut IQWiG jedoch zwischen den publizierten Daten und dem Studienbericht. Ausgehend von den durch das IQWiG zitierten Daten des Studienberichts (IQWiG Dossierbewertung S. I.14, Tabelle 5) erhielten 25 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine leitliniengerechte medikamentöse Therapie der HOCM, d. h. weder nicht vasodilatierende Betablocker noch Verapamil oder Diltiazem. Dabei war der Anteil der inadäquat behandelten Patienten im Kontrollarm deutlich höher als im Mavacamten-Arm (keine adäquate HOCM-Therapie: 34 % im Kontrollarm vs. 16 % im Interventionsarm).</p> <p>A. Obgleich bei HOCM nicht empfohlen, wurden laut Studienbericht bei 5 % der Patienten im Kontrollarm und bei 2 % der Patienten unter Mavacamten vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ angewendet. Auch hier sind die Angaben inkonsistent zwischen Studienbericht und Modul 4A. Laut Anhang G des Moduls 4A</p>	<p>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.</p> <p>Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und die nachgereichten Unterlagen legen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar, so dass die Daten der Studie EXPLORER-HCM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhielten sogar 15 % der Patienten im Kontrollarm und 9 % der Patienten unter Mavacamten vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (siehe Tabelle 3).</p> <p>B. Da jegliche Angaben zu den Dosierungen fehlen, kann nicht beurteilt werden, ob die Betablocker-Therapie – sofern eingesetzt – leitliniengerecht bis zur maximal verträglichen Dosis bzw. bis zur Symptomkontrolle auftitriert wurde. Im Studienverlauf wurde nur vereinzelt die Basistherapie abgebrochen oder gewechselt (3 %) und lediglich bei 10 % der Patienten die Dosis angepasst (siehe IQWiG Dossierbewertung S. I.14, Tabelle 5). Insgesamt ist die ZVT aus Sicht der AkdÄ insbesondere in der Kontrollgruppe nicht adäquat umgesetzt worden.</p>	<p>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.</p>
<p>Dossier pU Modul 4A S. 128–231</p> <p>Dossier pU Modul 4A Anhang 4G S. 345–362</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Wirksamkeit</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war ein kombinierter Endpunkt aus einer Erhöhung der pVO₂ in Kombination mit einer verbesserten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ ≥ 1,5 ml/kg/min)</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM <i>klinisches Ansprechen</i> ist eine Kombination der Komponenten Verbesserung des Werts der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) und Verbesserung bzw. Stabilisierung der NYHA-Klasse.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. nicht verschlechterten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ ≥ 3,0 ml/kg/min). Dieser Endpunkt wurde unter Mavacamten von signifikant mehr Patienten als unter Placebo erreicht, allerdings auch unter Mavacamten nur von 37 % der Patienten (vs. 17 % unter Placebo).</p> <p>Unter Mavacamten gaben nach 30 Wochen signifikant mehr Patienten eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse an (65 % vs. 31 %).</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) und HCMSQ (Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire), wurde im Mittel nur geringfügig beeinflusst. Die mittleren Verbesserungen beim KCCQ (Behandlungsunterschied 9,1 Punkte) und beim HCMSQ (Behandlungsunterschied –1,8 Punkte) lagen laut europäischer Arzneimittel-Agentur (EMA) knapp unter dem Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Veränderung (Anstieg von ≥ 10 bzw. einen Rückgang von ≥ 2,5 Punkten). Im Mavacamten-Arm erreichten mehr Patienten eine relevante Verbesserung als unter Placebo (Anstieg ≥ 10 Punkte im HCMSQ: 53 % vs. 33 %; Abnahme um ≥ 2,5 Punkte im HCMSQ: 50 % vs. 21 %) (6).</p>	<p>Laborparameter wie der pVO₂-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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die subjektive Beanspruchungsintensität bei einem Leistungstest kann mittels der RPE-Skala (RPE, ratings of perceived exertion) bestimmt werden. Die Skala reicht von 6 (überhaupt nicht anstrengend) bis 20 (maximale Anstrengung). Gunnar Borg, auf den diese Schätzsкала zurückgeht, spricht von „Anstrengungsempfinden“ (statt „Belastungsempfinden“) (7, 8). Mavacamten beeinflusste das Anstrengungsempfinden signifikant, der Behandlungsunterschied zu Placebo war jedoch geringfügig: Der bereits zu Baseline bestehende, zufällige Unterschied im Anstrengungsempfinden (15 Borg-Minuten) war größer als der nach 30 Wochen erzielte Behandlungsunterschied (verändertes Anstrengungsempfinden, Mavacamten vs. Placebo: -11 Borg-Minuten).</p> <p>Subgruppenanalysen zeigten eine deutlich reduzierte Wirksamkeit von Mavacamten bei einer Add-on-Gabe zu Betablockern hinsichtlich des primären Endpunktes, der Veränderung der maximalen Belastungszeit und der Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung (p für Interaktion jeweils signifikant, siehe Dossier Modul 4A, S. 199, Tabelle 4-68). Ein „klinisches Ansprechen“ im Sinne des primären Endpunktes wurde unter Mavacamten nur geringfügig häufiger als unter Placebo erreicht, wenn die Patienten Betablocker erhielten (30 % vs. 21 %; relatives Risiko [RR] 1,41; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,86–2,33; p = 0,1719). Der Effekt von Mavacamten in der Gesamtgruppe war somit wesentlich getragen</p>	<p>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 minütlich während der Untersuchung ihr Belastungsempfinden auf einer RPE-Skala nach Borg von 6 bis 20 anzugeben (6: „überhaupt nicht anstrengend“, 20: „maximal anstrengend“).</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>durch die Subgruppe ohne begleitende Betablocker-Therapie (klinisches Ansprechen, Mavacamten vs. Placebo: 59 % vs. 6 %; RR 9,67; 95 % CI 2,44–38,36; p = 0,0012).</p> <p>Subgruppenanalysen zur Begleittherapie mit Kalziumantagonisten waren inkonsistent: Patienten profitierten laut Subgruppenanalysen signifikant stärker von Mavacamten hinsichtlich der maximalen Belastungszeit, wenn sie eine Begleittherapie mit Kalziumantagonisten erhielten, sprachen jedoch nicht häufiger klinisch auf Mavacamten an. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels KCCQ und HCMSQ, sowie das Anstrengungsempfinden gemäß RPE-Skala wurden weder durch eine begleitende Betablocker-Therapie noch durch Kalziumantagonisten signifikant beeinflusst. Der pU macht keine Angaben dazu, ob der Endpunkt „Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse“ signifikant beeinflusst wurde.</p> <p>Tabelle 4: Wirksamkeit von Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM (Woche 30)</p> <table border="1" data-bbox="331 1098 1205 1367"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mavacamten n = 123</th> <th>Placebo n = 128</th> <th>Behandlungseffekt (Mavacamten vs. Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>primärer Endpunkt (klinisches Ansprechen)*</td> <td>37 %</td> <td>17 %</td> <td>RR 2,12 95 % CI (1,36–3,31) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse</td> <td>65 %</td> <td>31 %</td> <td>RR 2,06 95 % CI (1,55–2,73) p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Mavacamten n = 123	Placebo n = 128	Behandlungseffekt (Mavacamten vs. Placebo)	primärer Endpunkt (klinisches Ansprechen)*	37 %	17 %	RR 2,12 95 % CI (1,36–3,31) p < 0,001	Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse	65 %	31 %	RR 2,06 95 % CI (1,55–2,73) p < 0,001	
	Mavacamten n = 123	Placebo n = 128	Behandlungseffekt (Mavacamten vs. Placebo)											
primärer Endpunkt (klinisches Ansprechen)*	37 %	17 %	RR 2,12 95 % CI (1,36–3,31) p < 0,001											
Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse	65 %	31 %	RR 2,06 95 % CI (1,55–2,73) p < 0,001											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Änderung Gesamtscore KCCQ (MW)	15,3	6,2	MWD 9,1 95 % CI (5,5–12,8) p < 0,001	<p>Für die bewertete Population ergab sich in der Studie EXPLORER-HCM zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Auswertung des Endpunktes SUEs.</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mavacamten und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>
Änderung Gesamtscore HCMSQ (MW)	-1,4	-0,5	MWD -0,9 95 % CI (-1,3 bis -0,6) p < 0,001		
Änderung des Anstrengungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg (MW)	-9,6	1,5	MWD -11,1 95 % CI (-18,1 bis -4,1) p = 0,002		
<p>* kombinierter Endpunkt aus einer Erhöhung der pVO2 (maximale Sauerstoffaufnahme) in Kombination mit einer verbesserten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO2 ≥ 1,5 ml/kg/min) bzw. nicht verschlechterten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO2 ≥ 3,0 ml/kg/min)</p> <p>CI: Konfidenzintervall; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; p: p-Wert; RPE: Rating of Perceived Exertion; RR: relatives Risiko; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz</p>					
<p>Sicherheit</p> <p>Unter Mavacamten traten numerisch etwas mehr unerwünschte Ereignisse (UE) auf als unter Placebo (88 % vs. 81 %; RR 1,08; 95 % CI 0,97–1,20). Eine Häufung bestand insbesondere bei Muskel- und Bindegewebserkrankungen (33 % vs. 23 %) sowie respiratorischen, thorakalen und mediastinalen Erkrankungen (29 % vs. 20 %). Unter Mavacamten beklagten mehr Patienten typische Symptome der HOCM wie Schwindel (21 % vs. 13 %), Luftnot (15 % vs. 10 %) und Synkopen/Präsynkopen (24 % vs. 20 %). Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) von Schwindel, Synkopen und Stürzen waren unter Mavacamten gehäuft (4 % vs. 1 %). Schwere</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiale Ereignisse, neue Fälle von Vorhofflimmern und QTc-Verlängerungen waren in beiden Studienarmen selten.</p> <p>Unter Mavacamten trat eine geringe, aber signifikante Abnahme der LVEF um durchschnittlich 4 % auf (95 % CI –5,5 bis –2,5 %). Bei sieben Patienten im Mavacamten-Arm fiel die LVEF unter 50 %, darunter bei vier Patienten in Woche 30 (vs. insgesamt zwei Patienten im Kontrollarm). Die LVEF normalisierte sich nach Pausieren bzw. Beendigung von Mavacamten überwiegend spontan, bei einem Patienten blieb eine partielle Einschränkung (LVEF 50 %) zurück (9).</p> <p>Diskussion</p> <p>63 % der Patienten zeigten kein „klinisches Ansprechen“ im Sinne des primären Endpunktes der Studie EXPLORER-HCM. Laut NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) (10) könnte der hohe Anteil an Non-Respondern durch eine geringere Wirksamkeit bei Personen ohne Sarkomer-Mutation bedingt sein. Subgruppenanalysen zeigten die höchste Wirksamkeit von Mavacamten bei Patienten mit Nachweis einer pathogenen Mutation (Behandlungsunterschied 30 %), eine geringere Wirksamkeit bei Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz (Behandlungsunterschied 22 %) und kaum eine Beeinflussung des primären Endpunktes bei Patienten mit unauffälliger genetischer Untersuchung (Behandlungsunterschied 9 %). Die fehlende signifikante Interaktion in den Subgruppenanalysen ist laut NICE möglicherweise durch die geringe Fallzahl bedingt.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Mavacamten erreichten etwa doppelt so viele Patienten eine verbesserte NYHA-Klasse wie unter Placebo. Diese subjektiv geringere Krankheitslast korrelierte jedoch nicht mit der Beeinflussung HOCM-typischer Symptome: Luftnot, Schwindel und Synkopen waren unter Mavacamten häufiger als unter Placebo. Auffällig ist außerdem, dass sich auch unter Placebo bei einem Drittel der Patienten die NYHA-Klasse verbesserte, obgleich die Begleittherapie der HOCM kaum verändert wurde.</p> <p>Harte klinische Endpunkte wurden in der Studie EXPLORER-HCM lediglich als Sicherheitsendpunkte erfasst. Aufgrund der geringen Fallzahl sind Aussagen zur Wirksamkeit hinsichtlich einer Prognoseverbesserung (insbesondere zum Auftreten von SCD und zur Indikation eines ICD) nicht möglich. Die Verträglichkeit von Mavacamten bei einer weniger selektierten Population und einer langfristigen Therapie ist unklar. Insbesondere fehlen Daten zu den Auswirkungen einer Langzeittherapie auf die LVEF.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ sind die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht verwertbar, solange die beträchtlichen Inkonsistenzen zwischen veröffentlichten Daten und Studienbericht hinsichtlich der Anzahl der mit Betablocker und Kalziumantagonisten behandelten Patienten ungeklärt sind. Eine Neuanalyse sollte neben der Konsistenz zum Studienbericht die klinisch wichtige Unterscheidung zwischen vasodilatierenden vs. nicht vasodilatierenden Betablockern und zwischen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ vs. Verapamil/Diltiazem berücksichtigen.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Mavacamten bei der Behandlung der symptomatischen HOCM zu beurteilen.</p> <p>Wie oben erläutert, ist von einer inadäquaten Umsetzung der medikamentösen Basistherapie auszugehen. Für die schwerer erkrankte Teilgruppe (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie) sollte die ZVT auch die Option einer Septumreduktionstherapie (SRT) einschließen. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten wird außerdem durch die hochselektionierte Population und die kurze Studiendauer eingeschränkt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mavacamten im Vergleich zu einer optimierten Therapie mit Betablockern bzw. Verapamil/Diltiazem lässt sich aus Sicht der AkdÄ deshalb nicht beurteilen.</p>	<p>Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und die nachgereichten Unterlagen legen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar, so dass die Daten der Studie EXPLORER-HCM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vasodilatierende Betablocker, andere Calciumkanalblocker oder eine Kombinationstherapie als Begleitbehandlung erhalten, werden hingegen nicht in die Betrachtungen zur Nutzenbewertung einbezogen.
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Mavacamten bei Erwachsenen mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) HOCM nicht belegt ist.</p>	<p>In der Gesamtschau ergeben sich 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft

Literatur

1. 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. *Circulation* 2020; 142(25):e558-e631. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937.
2. 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.
3. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe 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.
4. 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.
5. 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: Supplementary appendix. *Lancet* 2020; 396(10253):759–69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Camzyos® (Mavacamten) – Assessment Report; 24.7.2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>.
7. Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(24):409–16. doi: 10.3238/arztebl.2018.0409.
8. Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(14):1016–21.
9. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10253):759–69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Technology appraisal guidance; 6.9.2023. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913/resources/mavacamten-for-treating-symptomatic-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy-pdf-82615485457861>.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Mavacamten (Camzyos)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Mavacamten (Camzyos) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Mavacamten wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen (NYHA Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Zulassungsstudie wird vom IQWiG als nicht verwertbar mit Verweis auf Unsicherheiten in der Begleittherapie sowie der Notwendigkeit der Bewertung anhand einer Teilpopulation eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DKG und DGIM

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Mavacamten / Camzyos (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) 2023-08-01-D-962
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild welches durch die Substanz Mavacamten adressiert wird:</p> <p>Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste genetische Herzerkrankung und hat eine Prävalenz in Deutschland von ca. 1:500. Bei Nachweis einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes spricht man von einer HOCM (auch oHCM), der häufigeren Unterform der HCM. Sie wird zu einem Teil (ca. 55-65%) familiär durch genetische Mechanismen weitergegeben, wobei die Myosin-Schwere Kette (MYH7) und das Myosin-bindende Protein (MyBPC3) am häufigsten durch Mutationen betroffen sind. Weiterhin sind polygene Mechanismen, unbekannte genetische Faktoren und ein Zusammenhang mit sekundären Faktoren (arterielle Hypertonie) beschrieben. Obwohl die Krankheit eine hohe Inzidenz in der Bevölkerung hat und die Morbidität und Mortalität (plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Gesunden erhöht ist, gibt es kaum therapeutische Ansätze und randomisierte Studien zu potentiell effektiven Therapien.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Vergleichstherapie der HOCM:</p> <p>Die gängige Therapie der HOCM umfasst medikamentöse und interventionelle/chirurgische Verfahren. Letztere sind eine in Deutschland etablierte Therapieform, welche bei hochsymptomatischen Patienten (NYHA III/IV) mit oHCM indiziert sind. Die Effektivität dieser Verfahren wurde überwiegend in Registerstudien gezeigt, ein direkter</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich zu einer Pharmakotherapie existiert nicht, ebenso wenig existieren randomisierte Studien zu diesen Verfahren.	
Die Standard-Pharmakotherapie der oHCM basiert auf dem Grundsatz der negativen kardialen Inotropie von Betablockern, Calcium-Antagonisten oder Disopyramid (letzteres ist in Deutschland nicht verfügbar). Hierzu ist die Studienlage bis heute stark limitiert und insgesamt basiert die Empfehlung dieser Firstline-Therapien auf Studien mit kleinen Patientenzahlen. Im Vergleich zum Placebo verringerte Metoprolol die LVOT-Obstruktion in Ruhe und bei Belastung, es konnte eine Abnahme der Symptome festgestellt werden, jedoch blieb die maximale körperliche Belastbarkeit unverändert. (4)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Im klinischen Alltag wird die Therapie mit (nicht vasodilatierenden) Betablockern oder Calcium Antagonisten (vom Nicht-Dihydropyridintyp) unter Berücksichtigung der individuellen Beschwerden (Dyspnoe, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Nausea etc.), möglicher Unverträglichkeiten (Depression, erektile Dysfunktion, Bradykardie, Blutdruck) und Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) verordnet. Hier ist bei den häufig jüngeren Patienten mit einem hohen Männeranteil oftmals nur eine submaximale Betablocker-Dosis zu erreichen, und die erhöhten Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt sind weiterhin nachweisbar. Eine Beschwerdeverbesserung ist trotz dieser Therapie oft nicht zu erzielen, da die negative Chronotropie die positiven Therapieeffekte (partiell) aufheben kann. Weitere Nebenwirkungen sind u.a.:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardie: Eine zu starke Verlangsamung der Herzfrequenz limitiert nicht nur die Therapiedosis von Betablockern, sondern führt bei Patienten mit oHCM oftmals zu einer Einschränkung der subjektiven und objektiven Belastbarkeit. • Hypotonie: Ein niedriger Blutdruck, der zu Schwindel oder Ohnmacht führen kann, kann gerade bei sehr jungen Patienten die positiven Wirkungen der Therapie konterkarieren. • Müdigkeit: Einige Personen berichten über Müdigkeit oder Erschöpfung. • Kältegefühl in den Extremitäten: Dies kann auf eine verminderte Durchblutung zurückzuführen sein. Da vasodilatierende Betablocker kontraindiziert sind, ist hier eine Umstellung keine Option. • Verschlechterung von Asthma bronchiale: Bei einigen, gerade jüngeren Patienten können Betablocker Atemprobleme verursachen oder verschlechtern. • Störungen der Glukosestoffwechsel: Betablocker können den Blutzuckerspiegel beeinflussen bzw. die Symptome bei Unterzuckerung reduzieren, gerade dann, wenn die oHCM Patienten mit einem Diabetes vergesellschaftet ist. • Eine Verschlechterung von Depressionen kann bei bis zu 15% der oHCM Patienten mit manifester Depression bzw. depressiver Verstimmung zu einer Beendigung der Therapie führen. • Verschlechterung der Hautsituation bei Schuppenflechte (Psoriasis): Patienten mit Hauterkrankungen leiden stark, aufgrund der als stigmatisierend empfundenen sichtbaren 	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hautveränderungen, welche durch Betablocker verstärkt werden können.	
Es ist wichtig zu betonen, dass ein gutes Ansprechen der Patienten mit oHCM auf eine Betablocker- oder Calciumkanalblocker-Therapie oftmals nicht zu erzielen ist und die Patienten die Therapie aufgrund der ausbleibenden Verbesserungen bzw. aufgrund von Nebenwirkungen häufig nicht einnehmen oder gänzlich absetzen. Des Weiteren ist es wichtig zu betonen, dass eine optimale Dosis eines Betablockers bzw. Calciumkanalblockers nicht definiert ist, sondern sich an der Klinik des Patienten orientiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kommentierung zur IQWiQ Nutzenbewertung zu Mavacamten:</p> <p>Das IQWiQ hat unter folgender Quelle eine Dossierbewertung zu Mavacamten veröffentlicht: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A23-76.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>In der Bewertung wurde letztlich aufgrund einer unzureichend häufigen Betablocker-Therapie im Kontrollarm und scheinbarer Inkonsistenzen in den Angaben des pU, eine Stellungnahme als nicht möglich erachtet.</p>	<p>Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegten Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und die nachgereichten Unterlagen legen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar, so dass die Daten der Studie EXPLORER-HCM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Autoren dieser Eingabe halten die IQWiQ Bewertung in mehrererlei Hinsicht für problematisch. Die entsprechenden Daten stammen aus den publizierten Daten zur EXPLORER-HCM Studie und der abgeleiteten Publikation zur Therapie mit Betablockern in EXPLORER-HCM (5).</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> Das Randomisierungsschema von EXPLORER-HCM umfasste u.a. die Gabe von Betablockern als Grundtherapie; es wurde eine 1:1 Randomisierung Mavacamten vs. Placebo vorgenommen, wobei jeweils eine Betablocker-Hintergrundtherapie erlaubt war. Von 251 Patienten in EXPLORER-HCM wurden mit n = 123 mit Mavacamten behandelt und n = 128 mit Placebo. Davon erhielten 75,3% einen Betablocker (Mavacamten, n = 94; Placebo, n = 95). Ein Calciumkanalblocker wurde bei 42 Patienten (Mavacamten, n = 25; Placebo, n = 17) eingesetzt. Auf eine Hintergrundtherapie wurde nur in 20 Patienten verzichtet. Damit unterscheiden sich die vorliegenden Zahlen deutlich vom IQWiQ Dossier, was sich die Autoren mit der Annotation der Betablocker-Therapie im Studienprotokoll erklären. Die Studienärzte konnten eine Therapie mit Betablockern dokumentieren als „HCM Indikation“ oder aber als sonstige 	<p>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.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie. Dies ist bei einem typischen HCM Patientenkollektiv nicht ungewöhnlich, da bereits vor Diagnosestellung Betablocker aufgrund einer arteriellen Hypertonie oder entsprechender anderer (HCM) Symptomatik (z.B. Palpitationen, Angina pectoris, Dyspnoe, Herzinsuffizienz) relevant häufig verschrieben werden.</p>	<p>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.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb des Studienzeitraums wurden in 10,4% der Patienten eine Anpassung der Betablockerdosis vorgenommen, was einer normalen Dynamik im klinischen Alltag entspricht. 	<p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine optimal angepasste Begleittherapie erhalten haben.
	<ul style="list-style-type: none"> Die Analysen der EXPLORER-HCM Studiendaten belegen, dass bei Patienten mit Betablocker-Therapie der Zugewinn an körperlicher Belastbarkeit durch Mavacamten geringer war als bei Nicht-Betablocker Probanden (peak VO₂). Der Anteil der Patienten mit chronotroper Inkompetenz war insgesamt hoch (90% der Betablocker Therapierten), was die zuvor beschriebene Problematik von Betablockern unterstreicht. Es ist insgesamt aus den Studienergebnissen und der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Mavacamten abzuleiten, dass die Reduktion oder das Absetzen einer Betablockertherapie bei Patienten unter Mavacamten sinnvoll sein kann, da hierdurch die normale Herzfrequenzreaktion auf Belastung erhalten bleibt, ohne dass es zu einem erhöhten Ausflusstraktgradienten kommt. 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>Schlussfolgerung:</p> <p>Bei der oHCM handelt es sich um eine klinisch relevant häufige Erkrankung, die mit schwerwiegenden Symptomen und Leistungseinschränkungen für die Betroffenen einhergeht. Die</p>	In der Gesamtschau ergeben sich somit zu Woche 30 sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prognose der Erkrankung ist eingeschränkt im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleichen Alters. Die medikamentöse Therapie umfasst u.a. die Gabe von Betablockern oder Calcium-Antagonisten, selten die Kombination beider Präparate. Die häufigste Therapielimitation sind hierbei die chronotrope Inkompetenz und dadurch verursachte Einschränkung der Belastbarkeit, der oftmals jüngeren Patienten. Die Studiendaten bezgl. des Myosin-Inhibitors Mavacamten legen nahe, dass es sich um eine hocheffektive Therapie zur Verbesserung von Symptomatik, subjektiven und objektiven Belastbarkeit sowie objektivierbaren Markern der Myokardbelastung und -schädigung (NT-proBNP und Troponin) handelt. Die in den Substudien (EXPLORER-HCM cMR) (6) gefundenen Reverse-Remodelling Prozesse zeigen, dass die kausale Natur der Myosin-Inhibition mittels Mavacamten profund auf die negativen Auswirkungen der Erkrankung einwirken. Die hohe Konsistenz der beobachteten Effekte in den randomisierten Studien (EXPLORER-HCM und VALOR-HCM) zeigen, dass die Therapie effektiv und sicher ist und für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber den Therapien mit Betablockern und Calcium-Antagonisten haben.</p>	<p>Vorteile für Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die als beträchtlich eingestuft werden. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird für Mavacamtem zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
2. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 12;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048.
3. [2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies]. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023 Nov;24(11):1e-127e. doi: 10.1714/4127.41209. PMID: 37901944 Italian. No abstract available.
4. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2505-2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065.
5. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, Saberi S, Hegde SM, Lakdawala NK, Myers J, Sehnert AJ, Edelberg JM, Li W, Olivotto I. *Eur J Heart Fail*. 2023 Feb;25(2):260-270. doi: 10.1002/ejhf.2737.
6. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, Sehnert AJ, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Masri A, Owens A, Lakdawala NK, Kramer CM, Sherrid M, Seidler T, Wang A, Sedaghat-Hamedani F, Meder B, Havakuk O, Jacoby D. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):606-608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mavacamten

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2023
von 15:36 Uhr bis 16:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG (BMS)**:

Frau Dr. Hoppe

Herr Dr. Bluhmki

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Simang

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Ertl

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. v. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Knebel

Herr Prof. Dr. Meder

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:36 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal eine Entschuldigung. Wir sind 36 Minuten zu spät, aber die vorherigen Anhörungen haben sich länger hingezogen, sodass sich dieser Rückstau gebildet hat.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie bei Erwachsenen. Hier haben wir es mit der Markteinführung dieses Wirkstoffs zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, in einer gemeinsamen Stellungnahme die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit das dokumentiert ist, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BMS sind Frau Dr. Hoppe, Herr Dr. Bluhmki, Herr Dr. Hack und Herr Dr. Simang zugeschaltet, für die DGIM Herr Professor Dr. Ertl, für die DGK Herr Professor Dr. Knebel und Herr Professor Dr. Meder sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. –Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst BMS die Möglichkeit geben, einzuführen, wesentliche Punkte mit Blick auf die Dossierbewertung vorzutragen. – Bitte schön, Herr Dr. Simang, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute im Rahmen der Nutzenbewertung von Mavacamten Stellung zu nehmen. Bevor wir auf unsere Sicht der vorliegenden Evidenz eingehen, möchte ich gerne meine anwesenden Kollegen kurz vorstellen. Das ist einmal Frau Stephanie Hoppe. Sie war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich. Herr Tobias Bluhmki ist für die methodischen und statistischen Fragen zuständig gewesen. Schließlich Herr Guido Hack aus der Medizin. Mein Name ist Michael Simang. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Ich möchte gerne auf folgende Punkte näher eingehen: den Stellenwert und die Wirksamkeit von Mavacamten bei der Behandlung der HOCM sowie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserer Studie EXPLORER-HCM.

Zunächst zum Stellenwert. Mavacamten ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse der kardialen Myosininhibitoren und wird zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, kurz HOCM, eingesetzt. Dies ist eine zumeist genetische chronische und progrediente Herzerkrankung mit teils schwerwiegender und unspezifischer Symptomatik. Als Beispiele sind hier zu nennen die Belastungsdyspnoe, die Fatigue und die Angina Pectoris. Diese Symptomatik führt zu einer starken Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die altersunabhängig die Lebensqualität der Patienten schon in Alltagssituationen bedeutend reduziert und einen hohen psychosozialen Leidensdruck zur Folge haben kann.

Bislang gab es keine zielgerichtete medikamentöse Behandlung. Eine Therapie erfolgte anhand von Betablockern und Calciumantagonisten. Selbst bei optimaler Einstellung und bei

hoher Dosierung blieben die Patienten oft symptomatisch. Mögliche invasive Eingriffe zur Septumreduktion sind mit weiteren Risiken für die Patienten verbunden. Mavacamten wird also als hochwirksame Therapieoption dringend benötigt und ist in der praktischen Versorgung angekommen. Zudem haben wir in Deutschland bereits vor Zulassung ein Härtefallprogramm durchgeführt. Insgesamt haben wir in der praktischen Anwendung selbst bei bereits austherapierten Patienten bedeutsame Therapieeffekte von Mavacamten feststellen können. Diese Effekte stehen im Einklang mit unserer Zulassungsstudie EXPLORER-HCM. Hier zeigen die Ergebnisse aller Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte in die gleiche Richtung. Sämtliche Ergebnisse untermauern eine sehr deutliche und klinisch relevante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Besonderes Augenmerk gilt der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, unter anderem gemessen durch die maximale Blutsauerstoffaufnahme – das ist der Goldstandard in Studien zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit – sowie durch weitere Endpunkte der standardisierten kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung. Zu nennen sind hier die maximale Zeit bis zum Abbruch eines Belastungstests oder das Belastungsempfinden gemäß Borg-Skala. Des Weiteren konnten wir eine bedeutsame und bislang nicht erreichte Erleichterung der Krankheitslast zeigen, basierend auf der allgemeinen und der HOCM-spezifischen Symptomatik – hier haben wir den PGI-C, PGI-S und den HCMSQ verwendet – sowie anhand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beim KCCQ sprechen wir über eine ebenfalls starke Verbesserung von über 9 Punkten.

Abschließend überzeugte Mavacamten im Vergleich mit Placebo durch sein gutes Verträglichkeitsprofil. Diese Effekte haben dazu geführt, dass in der aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology die Behandlung mit Mavacamten empfohlen wird, und zwar in Verbindung mit einer HOCM-Begleittherapie sowie als Monotherapie.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu den als Inkonsistenzen wahrgenommenen Unterschieden ist zu bemerken, dass wir diese mit unserer Stellungnahme vollständig aufklären konnten. Die verschiedenen vom IQWiG betrachteten Tabellen adressieren unterschiedliche Fragestellungen. Es liegt somit kein Widerspruch zwischen den Tabellen vor.

Zur Herleitung der bewertungsrelevanten Population. Aus unserer Sicht ist die Gesamtstudienpopulation bewertungsrelevant, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, also eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, in der Studie adäquat umgesetzt wurde.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der G-BA weiter aus, dass als Studienkomparatoren nicht-vasodilatierende Betablocker und gegebenenfalls Calciumantagonisten vom Typ Verapamil oder Diltiazem infrage kommen. Mit dem Studiendesign der EXPLORER-HCM sind diese Vorgaben des G-BA erfüllt.

Hier sind jetzt drei Dinge von besonderer Bedeutung. Erstens. Nach der Nutzenbewertung haben wir dennoch die Herleitungskriterien des IQWiG als Vorschlag aufgegriffen und diejenigen Patienten individuell selektiert, die mit den Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also mit nicht-vasodilatierenden Betablockern oder mit Verapamil oder Diltiazem in Monotherapie, behandelt wurden. Für diese Population haben wir alle relevanten Endpunkte noch einmal analysiert und die Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse eingereicht, um die Robustheit der Gesamtstudienresultate zu zeigen.

Zweitens. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist es unbedeutend, welche Population betrachtet wird, die Selektion nach dem IQWiG-Vorschlag oder die Gesamtstudie. Beide Ansätze liefern das gleiche Gesamtbild. Alle Morbiditäts -und Lebensqualitätsendpunkte zeigen konsistent gleichgerichtete Ergebnisse. Alle Ergebnisse zeigen eine deutliche Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist im Verlauf von 13 Jahren AMNOG nicht häufig vorgekommen.

Drittens. Somit wurde über die verschiedenen Populationen hinweg der Gesamteindruck einer bislang nicht erreichten Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekräftigt. Infolgedessen sehen wir nach wie vor einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen für Mavacamten gerechtfertigt. – Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und beantworten sehr gerne Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Simang, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker, also die Professoren Knebel, Meder und Ertl. Es ist eher eine rhetorische Frage, aber wir brauchen es für das Protokoll. Welche Therapieoptionen stehen für Personen mit symptomatischer HOCM außer dem hier in Rede stehenden Wirkstoff in der klinischen Praxis zur Verfügung? Daran anknüpfend: Wie ist heute, wenn es ihn überhaupt noch gibt, der Stellenwert der einzigen weiteren für die Behandlung der HOCM zugelassenen Wirkstoffklasse, also des Propranolols, im Versorgungsalltag zu bewerten? Spielt das überhaupt noch eine vernünftige und adäquate Rolle? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Meder gemeldet hat. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Ich möchte kurz darauf eingehen, dass die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie die häufigste genetische Erkrankung ist. Wir hier in Heidelberg behandeln seit Jahrzehnten diese Krankheitsgruppe. Wir sind eines der größten Kardiomyopathiezentren weltweit. Ich darf seit 18 Jahren diese Patientengruppe mitversorgen. Es ist schon so, dass wir alltäglich an unsere Limitationen kommen. Wir haben eine Therapie, die teilweise evidenzbasiert ist, an sehr kleinen Kollektiven, wie Betablockertherapie. Da reden wir über Studiengrößen von 30 bis 40 Patienten, retrospektive Analysen und Register, die wir selber auch beforschen und publiziert haben.

Der Betablocker hat seine Indikation. Propranolol – das hatten Sie genannt – ist zugelassen. Wir wenden bei den Patienten tatsächlich meistens selektive Betablocker wie Metoprolol an, die aber nicht vasodilatierend sein dürfen. Wir sehen, dass das eine Grundagentherapie ist, die wir heute standardmäßig umsetzen, außer die Patienten bekommen Probleme mit dieser Therapie.

Die Frage nach der Effektivität ist in der klinischen Realität eine andere Frage. Es ist so, dass wir im Prinzip kaum Alternativen haben, außer noch die chirurgischen und interventionellen Verfahren, und deshalb natürlich den Patienten etwas anbieten müssen. Wenn Sie mich jetzt persönlich fragen: Ist der Betablocker eine gute Therapie für diese Patientengruppe?, dann sage ich immer: Jein. Erst einmal ist sie nicht schlimm, sie ist etabliert und damit auch verwendbar. Aber die Patienten im Feedback sind da durchaus nicht so in der Verbesserung. Insbesondere die subjektiven Parameter verbessern sich wenig, und die Leistungsfähigkeit verbessert sich überhaupt nicht. Wir haben gerade in der Dosierung mit der Chronotropie, also der Herzfrequenzreaktion, größere Probleme bei diesen Substanzklassen. Das heißt, wir kommen da sehr schnell an Therapieziele gerade bei jungen Leuten, die dann unter Belastung so wenig Herzfrequenzreserve aufbauen, dass sie einfach nicht belastbar werden. Wir verordnen das standardmäßig beim symptomatischen Patienten mit obstruktiver HOCM,

wünschen uns aber klinisch tatsächlich Alternativen. Die existieren nur im Sinne von interventionellen oder chirurgischen Verfahren, die dann bei schwerstsymptomatischen Patienten laut Leitlinie indiziert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meder. – Gibt es noch Ergänzungen von Herrn Knebel oder Herrn Ertl, oder ist es Common Sense, was hier gesagt wurde? – Herr Ertl und Herr Knebel sagen, Common Sense, schließen sich dem an, was Herr Meder gesagt hat. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? PatV, Bänke, IQWiG? Wer möchte? – Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Zunächst als Replik zu dem, was der Hersteller gesagt hat. Die Inkonsistenzen, die wir im Bericht aufgedeckt hatten, sind insofern geklärt, als jetzt klar ist, woher diese kommen. Das Problem war, dass im Modul 4 jegliche Therapien als HOCCM-Therapien beschrieben worden sind, im Studienbericht aber tatsächlich zwischen Behandlungen explizit für die HOCCM und jeglichen Begleitbehandlungen getrennt wurde, unter Hinzunahme von Betablockern und Calciumkanalblockern. Aber das hat sich jetzt geklärt. Das heißt, es sind doch nicht nur die 71 Prozent, die eine von beiden Therapien bekommen haben, sondern deutlich mehr. Dazu habe ich eine Frage. Sie hatten gesagt, aus Ihrer Sicht wäre die gesamte Studie relevant. Teilweise ist es aber so, dass die Patienten andere Therapien bekommen haben als die, die in der zVT genannt sind, und teilweise haben die Patienten gar keine Therapie bekommen. Da ist mir unklar, wie Sie dann darauf kommen, dass die komplette Studie relevant sei. Ich meine, es gibt keinerlei Gründe, warum Patienten eine andere Therapie bekommen haben oder warum Patienten gar keine Therapie bekommen haben. Es gibt gar kein Einschlusskriterium hinsichtlich der Therapien. Es gibt nur Ausschlusskriterien für Patienten, die innerhalb der letzten zwei Wochen eine Dosisanpassung bekommen haben, aber nicht zum Beispiel hinsichtlich einer maximal tolerierten Therapie etc. Deswegen stellt sich mir immer noch die Frage, woher es kommt, dass die gesamte Studie relevant sein soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Simang von BMS hat sich gemeldet.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank. – Es ist sehr gut, dass wir darüber noch einmal sprechen können. Wir möchten gerne sicherstellen, dass hier keine Unklarheiten zu den unterschiedlichen Populationen zurückbleiben. Das Vorgehen des IQWiG war für uns völlig nachvollziehbar. Das IQWiG hat die Frage in den Raum gestellt, ob 34 Prozent der Patienten im Vergleichsarm nicht mit den Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Die dafür herangezogene Tabelle stammt aus dem Anhang des Studienberichts und fasst die Dokumentation der Medikationen zusammen. Im Falle von Therapiekombinationen sind hier Doppelnennungen möglich, die dann natürlich herauszurechnen sind. Ich verstehe Ihre Frage jetzt so, dass wir über die Anzahl der Patienten sprechen.

Ich würde gerne drei wesentliche Patientengruppen näher erläutern. Dafür würde ich mich analog wie das IQWiG in der Nutzenbewertung auf den Kontrollarm konzentrieren. Im Verumarm – das sei schon einmal gesagt – sind deutlich höhere Anteile vorhanden.

Die erste Gruppe ist die Selektion nach der Nutzenbewertung. Das sind 63 Prozent der Patienten. Das sind Patienten, die eine zVT-konforme Substanz in Monotherapie bekommen haben und bei denen zusätzlich eine therapierationale HOCCM dokumentiert worden ist. Wie komme ich auf diese 63 Prozent? Mit der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass im Kontrollarm 34 Prozent der Patienten nicht zVT-konform behandelt sind. Im Umkehrschluss bedeutet das, 66 Prozent sind zVT-konform behandelt worden. Wenn wir die

Doppelzählungen, die ich vorhin erwähnt habe, herausnehmen, verbleiben noch 63 Prozent. Das ist die Patientengruppe Nummer eins.

Patientengruppe Nummer zwei. Das sind 15 Prozent der Patienten, die dazukommen. Das sind weitere Patienten, die ebenfalls zVT-konforme Substanzen in Monotherapie bekommen haben, aber aus einem anderen Grund, also zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten. Diese Gruppe ist aus unserer Sicht ebenfalls wichtig und auch für die Bewertung relevant, da es relevant ist, ob ein Patient mit der Substanz der zVT behandelt worden ist, und nicht, warum. Unter Berücksichtigung dieser Patienten zusammen mit der vorgenannten Gruppe eins kommen wir auf insgesamt 78 Prozent der Patienten, die tatsächlich eine zVT-Substanz bekommen haben. Das heißt – um es zusammenzufassen –, sie haben entweder einen nichtvasodilatierenden Betablocker oder Verapamil oder Diltiazem in Monotherapie bekommen. Aus unserer Sicht sind mindestens diese beiden Patientengruppen entsprechend bewertungsrelevant und sollten unabhängig von der Therapierationale berücksichtigt werden. Für genau diese Patientenpopulationen haben wir alle Endpunkte noch einmal analysiert und die Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse eingereicht und sehen hier analog zur Gesamtstudie konsistent über alle Endpunkte hinweg eine deutliche Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das bekräftigt letzten Endes unsere Zusatznutzenableitung im Dossier.

Es kommt eine dritte Patientengruppe hinzu. Das sind die Patienten ohne Therapie. Das sind also Patienten in der Studie – es sind 12 Prozent –, die keine Begleittherapie mit einem Betablocker oder einem Calciumantagonisten bekommen haben. Diese Patienten treten auch im Versorgungsalltag auf. Eine Entscheidung, einem Patienten keinen Betablocker oder Calciumantagonisten zu verabreichen, ist aus unserer Sicht ebenfalls eine Entscheidung nach ärztlicher Maßgabe, weshalb auch diese Patienten aus unserer Sicht als zVT-konform behandelt gelten sollten. Unter Berücksichtigung dieser Patienten, sprich, wenn man alle drei Gruppen zusammennimmt, kommen wir auf insgesamt 90 Prozent der Studienpopulation. Aufgrund dieses hohen Anteils haben wir im Dossier eben die Gesamtstudienpopulation dargestellt und basierend darauf den Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Simang. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu hätte ich zwei Rückfragen. Die erste bezieht sich auf die Patienten, die gar keine Therapie bekommen haben. Da wäre es wahrscheinlich sinnvoll, zu wissen, warum die keine Therapie bekommen haben, also ob es aus medizinischen Gründen gewesen ist. Theoretisch könnte es in einer multinationalen Studie andere Gründe geben, Kostenübernahme etc., da fallen einem mehrere Sachen ein. Haben Sie die Gründe für die Patienten, die keine Therapie bekommen haben, dokumentiert?

Zu den Patienten, die zVT-Substanzen bekommen haben, aber nicht für die HOCM, wäre meine Frage, inwiefern die sich von denen unterscheiden, die sie explizit für die HOCM bekommen haben. Haben die zum Beispiel andere Dosierungen bekommen, sind die trotzdem adäquat für die HOCM behandelt worden? Gibt es dazu Daten? Können Sie das beschreiben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Simang.

Herr Dr. Simang (BMS): Ich würde gerne an Herrn Bluhmki übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Herr Vervölgyi, vielen Dank für die Frage. Nein, die Gründe haben wir nicht explizit erhoben. Dennoch ist es natürlich so, dass eine datenbasierte bzw. retrospektive Bewertung ärztlicher Therapieentscheidungen zum Teil stark limitiert ist. Insbesondere gehen

wir fest davon aus, dass alle behandelnden Ärzte ihre Patienten ganzheitlich und leitliniengerecht behandeln und dementsprechend auch protokollkonform in die Studien einschließen. Deswegen stellen wir die Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, das befriedigt Sie nicht?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht so richtig. Die Studie wird international durchgeführt. Die Frage ist: „Sind die Leitlinien die gleichen?“ etc. Das scheint mir bisher noch keine ausreichende Antwort zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was mich bewegt, ist die Dosierung bei den 20 Prozent, die wegen anderer Erkrankungen add on die entsprechenden Wirkstoffe hatten. Die Dosierungsfrage ist dann wirklich spannend. Die 10 Prozent lasse ich für mich einmal außen vor. – Herr Hack hat sich gemeldet.

Herr Dr. Hack (BMS): Ich kann dazu kurz Stellung nehmen. Die Patienten waren bei Eingang optimal eingestellt gemäß der Leitlinie und den Empfehlungen der Leitlinie, auch die maximal tolerierte und wirksame Dosis. Zu der konkreten Frage: Es ist so, dass die Dosierungsbereiche bei den Komorbiditäten genau die gleichen sind, wie man sie bei der HOCM verwendet. Insoweit gehen wir davon aus, dass auch diese Patienten optimal eingestellt waren. Hier haben wir dementsprechende Parameter im Dossier dargestellt, dass sie über den gesamten Studienverlauf optimal auf diese Therapie eingestellt waren. Ich nenne hier nur die Herzfrequenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Daran anschließend eine Frage an die Kliniker. Gibt es Patienten, die keine Therapie bekommen, die also Betablocker oder Calciumantagonisten möglicherweise nicht vertragen? In der Studie waren es irgendwie 12 Prozent. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Die Frage mit der Dosierung hat auch Herrn Professor Hecken umgetrieben. Würden Sie zu den Begleiterkrankungen das bestätigen, was der pU gesagt hat, dass das in einer ähnlichen Größenordnung ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte antworten? – Herr Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): In der klinischen Realität ist es häufig ein Problem, Patienten auf die Betablockertherapie einzustellen. Es gibt Patienten, die reagieren unter Betablockern mit Bradykardien. Es gibt Patienten, die reagieren auf den Betablocker mit Blutdruckabfällen. Es gibt auch Patienten im besten Lebensalter, die unter den Betablockern sedierende Nebenwirkungen oder andere Probleme erleiden, sodass in Einzelfällen eine Betablockertherapie nicht möglich ist. Das gilt dann aber auch für die Ersatztherapie mit Verapamil oder Diltiazem, wo entsprechende Unverträglichkeiten gegeben sind. Das ist gelebte klinische Realität. Diese Patienten haben wir. Der Betablocker hat als Rationale in erster Linie, dass wir diese Patienten vor den drohenden Rhythmusereignissen oder auch dem plötzlichen Herztod schützen. Aber da sind wir häufig limitiert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war der Teil, der die 12 Prozent möglicherweise erklärt. Jetzt brauchen wir noch die Komedikation. Ist dazu alles pi mal Daumen die gleiche Wirkstärke, die täglich den Patienten verabreicht wird? – Herr Professor Meder dazu.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Vielen Dank. – Wir haben ein nationales Register für Kardiomyopathien, das TORCH-Register, und können da deutsche Zahlen ableiten. Wir haben

da jetzt eine Analyse von 300 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Da sehen wir, dass das Komorbiditätsspektrum bei immerhin 50 Prozent eine arterielle Hypertonie sind. Deshalb sehen wir häufig, dass Patienten initial klinisch mit Angina Pectoris, mit Hypertonie auffällig werden und entsprechend mit einer Betablockertherapie therapiert werden. Das Metoprolol oder das Bisoprolol, die zwei am häufigsten eingesetzten Betablocker in dieser Patientengruppe, sind komplett vergleichbar. Das heißt, wir gehen bei der HOCM selten über die Maximaldosen, die wir auch für die arterielle Hypertonie einsetzen, hinaus. Es gibt solche Fälle, aber es ist nicht die Regel. Das heißt, wir starten beim Patienten mit einer HOCM in der Regel mit einer BELOC-ZOK mite, circa 50 mg Betablockerdosis pro Tag, und eskalieren dann auf 95 mg, bei manchen Patienten höher, je nach Frequenzprofil. Bei der arteriellen Hypertonie dosieren wir es im Prinzip genau gleich. Insofern sind wir da vergleichbar in der Dosierung. Natürlich haben wir bei der arteriellen Hypertonie noch andere Medikamentengruppen, wie die ACE-Hemmer. Diese verbieten sich bei dem HOCM-Patienten, weshalb man für die arterielle Hypertonie gerne auf den Betablocker in einer höheren Dosierung zurückgreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meder. – Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich wollte nur einen Hinweis darauf geben, dass die Situation bei der Behandlung dieser Patienten äußerst schwierig ist. Es ist zwar keine übermäßig häufige Erkrankung. Deshalb ist die Studiengröße auch nicht abundant. Wir haben beim G-BA laufend, dass wir seltene Krankheiten verhandeln. Hier haben wir jetzt ein Medikament, das vom Wirkmechanismus her sehr einleuchtend ist und sozusagen das Übel an der Wurzel packt. Das unterscheidet sich von allen anderen Medikamenten, die ein bisschen aus unserer klinischen Erfahrung heraus entwickelt wurden, weil man sagte: Na ja, der Ventrikel kontrahiert zu viel, dann gebe ich ihm halt ein negativ inotropes Medikament. Tatsächlich werden die Betablocker häufig schlecht vertragen, das muss man auch klar sagen. Vor allem – das ist schon gesagt worden – führen sie nicht zu einer wirklichen klinischen Verbesserung der Leistungsfähigkeit.

Kurzum, wir stehen an einer Schwelle, ich hoffe, es passiert in dieser Richtung noch einiges mehr. Es ist wirklich eine superneue Sache. Deshalb sind wir Kliniker begeistert, dass wir so etwas in die Hand bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Frau Bickel, ist unsere gemeinsame oder Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, ich nehme jetzt mit, dass das der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage zu der nachgereichten – wie Sie sie nennen – rITT. Sie haben gesagt, sie haben zu allen Endpunkten die Daten nachgereicht. Das stimmt so halb. Es fehlen zumindest Angaben zu den Subgruppenanalysen, auch zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen, auch Daten zur Begleittherapie und deren Anpassung im Studienverlauf.

Ich hätte noch eine Frage. Sie hatten für den KCCQ im Dossier eine Responderanalyse vorgelegt, hier in der Stellungnahme aber nur MMRM-Analysen. Hat es dafür einen bestimmten Grund gegeben? Responderanalysen würde man natürlich bevorzugen und wären dann auch sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Bluhmki vom pU.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Ich glaube, wir haben gerade schön gesehen, dass zwar die IQWiG-Perspektive aus unserer Sicht nachvollziehbar ist, dennoch ist die Gesamtpopulation aus unserer Perspektive bewertungsrelevant. Insbesondere haben wir die Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation ohne Hinweise auf bewertungsrelevante Subgruppeneffekte vollständig und transparent im Dossier dargestellt. Die nachgereichten Auswertungen basieren auf einer Teilpopulation, bei der die Interpretation von Subgruppen aus unserer Sicht mit noch mehr Unsicherheit behaftet ist. Aus diesem Grund haben wir auf die Auswertung der insgesamt übrigens 28 Subgruppen für diese Teilpopulation verzichtet. – Das war die Antwort auf die erste Frage.

Die letzte Frage basierte auf den Responderanalysen. Im Dossier selber haben wir Responderanalysen nur für die originalen Fragebögen PGI-S und PGI-C dargestellt. Für alle anderen Fragebögen haben wir weiterhin die stetige Analyse dargelegt. Hier ist es prinzipiell so, dass beide Ansätze, sowohl die stetige als auch die Responderanalyse, natürlich ihre Berechtigung haben. Dennoch ist durch dieses chronische Krankheitsbild, das uns vorliegt, aus unserer Sicht die stetige Analyse anhand der präspezifizierten MMRM-Methode inhaltlich sehr aussagekräftig, insbesondere da sie den maximalen Informationsgehalt über den gesamten Studienverlauf berücksichtigt. Zum Beispiel zeigt sich eine mittlere Verbesserung um knapp 2 Punkte in dem schwerwiegenden HOCM-Symptom Kurzatmigkeit zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT. Dies übersetzt sich in ein Hedges' g von 0,8, was jenseits der vom IQWiG geforderten Relevanzschwelle von 0,2 liegt. Konsistent über alle Fragebögen hinweg zeigt sich entsprechend ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Mavacamten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Erstens sind es nicht 28 Subgruppenmerkmale, sondern nur drei, die wir in der Bewertung dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ein Unterschied.

Herr Dr. Vervölgyi: Das ist ein Unterschied. – Zum KCCQ haben Sie tatsächlich Responderanalysen im Dossier vorgelegt. Deswegen wundert mich Ihre Aussage, dass Sie ausschließlich stetige Analysen vorgelegt haben. Das ist aus meiner Sicht nicht ganz richtig. Wir haben also Responderanalysen zum KCCQ für die Gesamtpopulation vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wollen Sie ergänzen, Herr Bluhmki?

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Aus meiner Sicht sind keine Responderanalysen im Dossier. Wir werden das aber noch einmal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Sie sollten überlegen, ob Sie noch etwas finden, was wir vielleicht bis Ende der Woche noch bekommen könnten, weil es nicht darum geht, etwas abzubügeln, sondern das, was Sie an Mühen investiert haben, am Ende möglicherweise zu krönen. – Herr Hälbig hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage bezüglich der Studienpopulation, wie sie sich in der Studie abbildet. Meine Frage zielt auf die externe Validität der Studie ab. Es gab eine ganze Reihe von sehr restriktiven Ausschlusskriterien. Krankheiten wie KHK, Vorhofflimmern, AV-Blocks usw. waren ausgeschlossen. Die Frage an die Kliniker ist, inwieweit das nicht eine Einschränkung darstellt, die mit Blick auf die Generalisierbarkeit relevant ist, die wir auf der Basis der Studienpopulation vornehmen können. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Es ist klar: Was Ausschlusskriterium in der Studie war, wird hinterher das Einsatzgebiet des Medikaments etwas einschränken. Es war dennoch wichtig, denn man will tatsächlich Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie behandeln. Andere Patienten, die vielleicht entsprechende Symptome einer anderen Erkrankung haben, will man ausgeschlossen haben. Das ist der wesentliche Grund dafür gewesen. Ich denke, man wird das auch bei anderen Erkrankungen nicht einsetzen wollen. – Ich weiß nicht, ob das als Antwort ausreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ertl. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Es waren auch Patienten mit typischen Symptomen der Grunderkrankung ausgeschlossen, die Synkopen, ventrikuläre Tachyarrhythmien usw. hatten. Insofern ist das kein Punkt, der sich nur auf andere Indikationen erstreckt. Aber die Frage ist insofern beantwortet, als klar ist, dass, wenn diese Patienten in der Studie nicht abgebildet sind, die Generalisierbarkeit der Effekte, wenn man sie denn vornimmt, eingeschränkt ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knebel dazu.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielleicht aus klinischer Perspektive noch einen Punkt dazu. Entscheidend ist, dass die Patienten zum Einschluss in die Studie gerade nicht eine Tachyarrhythmie oder eine schwere koronare Herzerkrankung haben, die symptomlimitierend ist. Aber die Ergebnisse sind auch für die Patienten in der Studie und die Patienten, die wir vielleicht auch im Rahmen des schon erwähnten Compassionate-Use-Programms erlangen durften, ganz dramatisch. Es sind Patienten dabei – das finde ich auch in den Studienergebnissen, etwas, was für den Kliniker sehr wichtig ist –, bei denen die Gradienten im Ausflusstrakt einfach dramatisch heruntergehen, die Biomarker, die durch die hohen Wandspannungen ansteigen, sich auf ein normales Niveau normalisieren, die Leistungsfähigkeit der Patienten extrem zunimmt. Das sind gerade für den mitten im Leben stehenden jungen Patienten natürlich extreme Vorteile bei einer Therapie an einer Erkrankung, wo wir sonst relativ wenig Optionen haben außer chirurgischen oder interventionellen Septalastverödungen. Die klinischen Effekte, die ich lernen durfte, waren sehr überzeugend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knebel. – Herr Meder.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Noch einmal zur Frage des Patientenkollektivs. Das Vorhofflimmern war natürlich nicht ausgeschlossen, sondern nur ausgeschlossen, wenn es quasi zum Randomisierungszeitpunkt vorlag, das heißt, man wollte eine rhythmologisch einigermaßen kontrollierte Situation haben. Wir haben bei diesem Kollektiv 10 bis 18 Prozent Vorhofflimmerpatienten, was exakt dem entspricht, was wir in den Populationen in Deutschland sehen. Wir haben einen Defibrillatoreinsatz bei den Patienten von ungefähr bis 25 Prozent, was auch der europäischen Realität entspricht. Insofern sind diese Punkte, denke ich, alle rein studienbedingt, dass man keine Instabilität haben will, wenn die Medikamentengabe beginnt. Aber die Patienten mit Vorhofflimmern sind genauso wie die Defibrillator-Patienten eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einem Schlusswort geben. Bitte schön, Herr Simang.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank, Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die anregende Diskussion. Wie wir gehört haben, wird mit Mavacamten ein hoher medizinischer

Bedarf in einem chronischen Krankheitsbild mit schwerwiegender Symptomatik adressiert. Eine der Zielsetzungen des Fünften Sozialgesetzbuches ist die Stärkung neuer, innovativer Arzneimittel und deren schnelle Verfügbarkeit für den Patienten. Aufgrund seiner sehr hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit gegenüber Placebo zählt Mavacamten aus unserer Sicht genau zu diesen Innovationen, die für die Patienten einen großen Unterschied ausmachen.

Hinsichtlich der Therapieeffekte möchte ich explizit auf die bedeutende Verbesserung des KCCQ eingehen, und zwar um 9 Punkte, was auch im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis darstellt. Zudem sehen wir starke Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und nicht zuletzt eine bislang nicht erreichte Verbesserung in der Symptomatik.

Mit der EXPLORER-HCM liegt qualitativ hochwertige und bewertungsrelevante Evidenz vor. Wir haben heute viel über die Populationen gesprochen. Aus unserer Sicht ist, wie gesagt, die Gesamtstudie zur Bewertung heranzuziehen. Für die Bestimmung des Zusatznutzens ist dabei nicht entscheidend, welche Population bewertet wird. Beide Ansätze, also einmal die Selektion nach dem Vorschlag des IQWiG sowie die Gesamtstudie, zeigen endpunktübergreifend und konsistent eine Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir sind der Meinung, dass dies eine gute Grundlage für die Anerkennung eines Zusatznutzens ist, und wir hoffen sehr, dass Sie hier mit uns einer Meinung sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Simang. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an Herrn Ertl, Herrn Knebel und Herrn Meder, dass Sie als klinische Experten zur Verfügung standen. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist.

Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 16:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-123-z Mavacamten

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Mavacamten

[Anwendungsgebiet: Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mavacamten C01EB24 Camzyos®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (New York Heart Association, NYHA, Klasse II–III) bei Erwachsenen.“
Propranolol C07AA05 PUREN® 10 mg Filmtabletten und 40 mg Filmtabletten	- Angina pectoris - Hypertonie - Langzeitprophylaxe von Myokardinfarkt nach Genesung von einem akuten Myokardinfarkt - Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie - Essentieller Tremor - Supraventrikuläre Herzrhythmusstörung - Ventrikuläre kardiale Arrhythmien [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-123-z (Mavacamten)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	11
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHH	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (New York Heart Association, NYHA, Klasse II–III) bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1226 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden

3.3 Leitlinien

Ommen SR et al., 2020 [1].

American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee

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

Zielsetzung/Fragestellung

The current version will replace the 2011 guideline and addresses comprehensive evaluation and management of adults and children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1.01.2010 – 30.04.2020
- Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Agency for Healthcare Research and Quality

LoE/GoR

TABLE 2 ACC/AHA Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019)*

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is recommended • Is indicated/useful/effective/beneficial • Should be performed/administered/other • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B – Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> • High-quality evidence‡ from more than 1 RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS 2a (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is reasonable • Can be useful/effective/beneficial • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B – It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS 2b (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • May/might be reasonable • May/might be considered • Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is not recommended • Is not indicated/useful/effective/beneficial • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects
Class 3: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Potentially harmful • Causes harm • Associated with excess morbidity/mortality • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) <ul style="list-style-type: none"> • Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

- Additional relevant studies, published through April 2020 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

Empfehlungen

8.1. Management of Symptomatic Patients With Obstructive HCM

8.1.1. Pharmacologic Management of Symptomatic Patients With Obstructive

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	B-NR	1. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, nonvasodilating beta-blockers, titrated to effectiveness or maximally tolerated doses, are recommended (1–3).
1	Verapamil B-NR Diltiazem C-LD	2. 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 (4–6).
1	B-NR	3. For patients with obstructive HCM who have persistent severe symptoms* attributable to LVOTO despite beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers, either adding disopyramide in combination with 1 of the other drugs, or SRT performed at experienced centers,† is recommended (7–12).
1	C-LD	4. For patients with obstructive HCM and acute hypotension who do not respond to fluid administration, intravenous phenylephrine (or other vasoconstrictors without inotropic activity), alone or in combination with beta-blocking drugs, is recommended (13).
2b	C-EO	5. For patients with obstructive HCM and persistent dyspnea with clinical evidence of volume overload and high left- sided filling pressures despite other HCM GDMT, cautious use of low-dose oral diuretics may be considered.
2b	C-EO	6. For patients with obstructive HCM, discontinuation of vasodilators (e.g., angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers) or digoxin may be reasonable because these agents can worsen symptoms caused by dynamic outflow tract obstruction.
3: Harm	C-LD	7. For patients with obstructive HCM and severe dyspnea at rest, hypotension, very high resting gradients (e.g., >100 mm Hg), as well as all children <6 weeks of age, verapamil is potentially harmful (4,14).

*Symptoms include effort-related dyspnea or chest pain; and occasionally other exertional symptoms (e.g., syncope, near syncope) that are attributed to LVOTO and interfere with everyday activity or quality of life. †Comprehensive or primary HCM centers with demonstrated excellence in clinical outcomes for these procedures (Table 3 and Table 4).

Hintergrundinformationen

The principal role of pharmacologic therapy targeted at the dynamic left ventricular obstruction is that of symptom relief, because there are not convincing data to suggest that pharmacologic therapy alters the natural history of HCM. Because the outflow tract obstruction is remarkably variable throughout daily life, the success of a given medication is determined by the patient's symptom response and not the measured gradient. In general, nonvasodilating beta-blockers are considered first-line therapy. The calcium channel blockers, verapamil, or diltiazem are reasonable alternatives to beta-blocker therapy. For patients who do not respond to trials of ≥ 1 of these drugs, advanced therapies with disopyramide or septal reduction are often the next step. One of the other key steps in managing symptomatic, obstructive HCM is to eliminate medications that may promote outflow tract obstruction, such as pure vasodilators (e.g., dihydropyridine class calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers) and high-dose diuretics. Low-dose diuretics, when added to other first-line medications, are sometimes useful for patients with persistent dyspnea or congestive symptoms. The principles of pharmacologic management outlined here also apply to patients with obstruction at the midventricular level.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. Beta-blockers were the first studied medication for treatment of dynamic outflow tract obstruction and are generally considered the first-line agent for most patients with obstructive HCM. Medications should be titrated to a dose where there is symptom benefit but not declare failure of beta-blockade until there is demonstrated physiologic evidence of beta-blockade (i.e., suppression of resting heart rate) (1–3).
2. Diltiazem and verapamil have both been demonstrated to provide relief of symptoms in patients with obstructive HCM. Both of these agents can have vasodilating properties, in addition to the negative inotropic and negative chronotropic effects, which can be limiting. The use of calcium channel blockers in combination with beta-blockers, as therapy directed at HCM, is unsupported by evidence (4–6); however, these may have a role in management of concomitant hypertension.
3. Patients with HCM who did not respond to beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers are candidates for more advanced therapies, including disopyramide and SRT when performed by experienced operators in comprehensive centers (Table 3 and Table 4). The choice among these options should be approached through a comprehensive shared discussion with the patient that includes the success rates, benefits, and risks of each of the options. Disopyramide has been shown to provide

symptomatic benefit in patients with obstructive HCM who have failed first-line therapy with betablockers, verapamil, or diltiazem (7–9). This agent is an important option, particularly in those patients who are not candidates for SRTs. As disopyramide can enhance conduction through the atrioventricular node, which could lead to rapid conduction with the onset of AF, this medication should be used in combination with another medication that has atrioventricular nodal blocking properties (e.g., betablocker, verapamil, or diltiazem). The anticholinergic side effects that can be seen with disopyramide can be mitigated with pyridostigmine. In patients with obstructive HCM who remain severely symptomatic despite optimal medical therapy, SRT, when performed by experienced operators in comprehensive centers (Table 3 and Table 4), is very effective for relieving LVOTO (10). Survival of patients with LVOTO is reduced compared with those without

obstruction, and relief of obstruction may mitigate this incremental risk (11,12).

4. Acute hypotension in patients with obstructive HCM is a medical urgency. Maximizing preload and afterload, while avoiding increases in contractility or heart rate, is the critical focus in treating acute hypotension. Intravenous vasoconstrictors, such as phenylephrine, can also reverse this dangerous situation. Beta blockade can also be useful in combination with the vasoconstrictor as it dampens contractility and improves preload by prolonging the diastolic filling period.

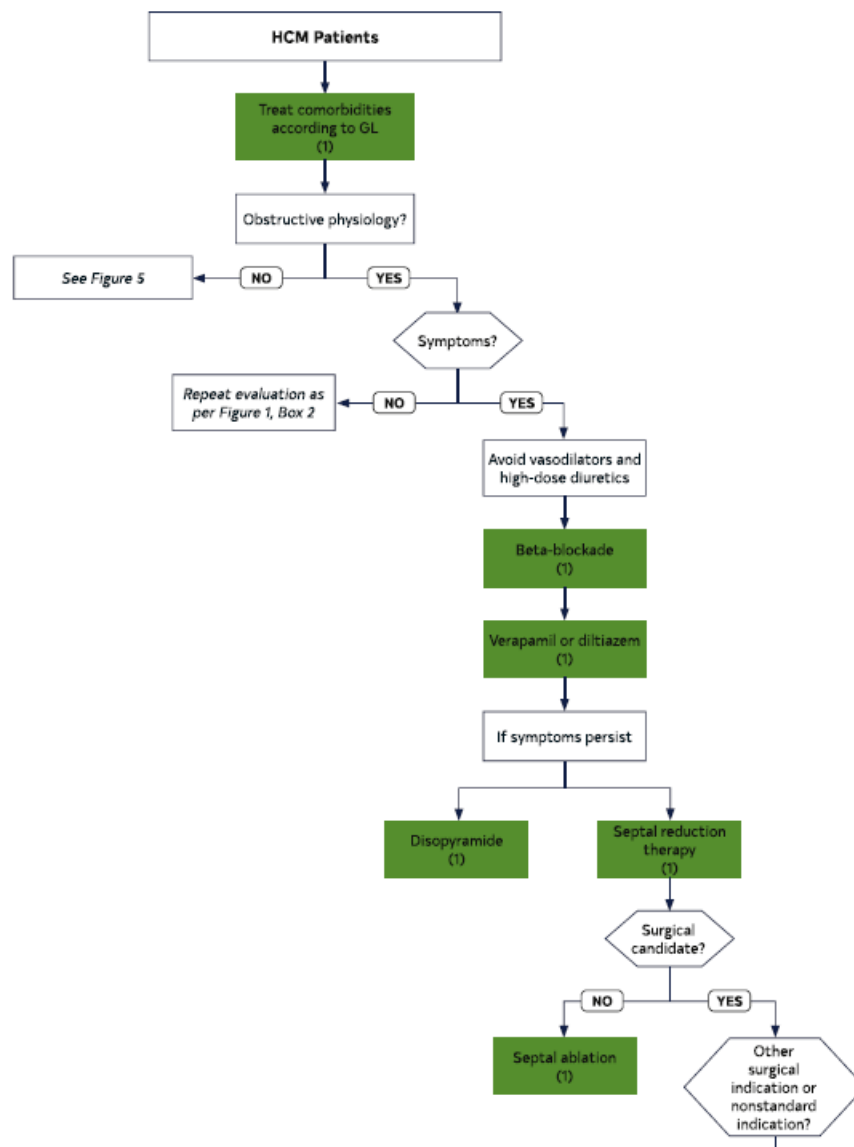
5. In the presence of signs or symptoms of congestion, cautious use of low-dose diuretics may provide some symptom relief. Aggressive diuresis can be problematic, as decreasing the preload can augment LVOTO.

6. Caution should be exercised when introducing therapies in patients with HCM who will be treated for coexisting conditions. Some medications can cause or worsen symptoms related to LVOTO. Examples include the use of diuretics and vasodilators to treat hypertension or protect renal function. Those medications can be used in asymptomatic patients. However, if symptoms are present, or emerge after the initiation of the medication, it may be necessary to up-titrate medications being used for obstructive HCM or consider alternative therapies for the comorbid condition. As a result, positive inotropic agents, pure vasodilators, and high-dose diuretics can be considered relatively contraindicated in patients with symptomatic obstructive HCM.

7. Although verapamil and diltiazem can be very effective medications to relieve symptoms attributable to LVOTO, in some patients, they have been reported to have a more prominent vasodilatory action. This afterload-reducing effect can be particularly dangerous in patients with very high resting gradients (>80 to 100 mm Hg) and signs of congestive heart failure. There are several reports of life-threatening bradycardia and hypotension in newborns of <6 weeks of age who have received intravenous verapamil for supraventricular tachycardia (14). However, verapamil has been found to be efficacious and well tolerated when administered to older infants and children with HCM in controlled conditions (15).

Management of Symptoms in Patients with HCM

FIGURE 4 Management of Symptoms in Patients With HCM



Referenzen

1. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*. 1967;35: 847–51.
2. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, et al. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804–11.
3. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, et al. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31:763–73.
4. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64:787–96.
5. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60:1208–13.
6. Toshima H, Koga Y, Nagata H, et al. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J*. 1986; 27:701–15.
7. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251–8.

8. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with bblockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6:694– 702.
9. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005152.
10. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66: 1307–8.
11. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114:2232–9.
12. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:470–6.
13. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol.* 1962;10: 489–95.
14. Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, et al. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Cardiovasc Dis.* 1987;62:1265–6.
15. Moran AM. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young.* 1998;8: 310–9.

Limitationen

There have been few clinical trials, particularly RCTs, in HCM. Thus, many of the recommendations put forth in this guideline are based on data from observational studies or expert opinion. More data are needed to identify strategies to improve functional capacity (particularly in symptomatic patients with nonobstructive HCM), to attenuate disease progression, and to reduce adverse outcomes. RCTs are challenging in this population, because of very low overall event rates and a slow rate of disease progression in most patients. As such, there is a clear need for novel trial designs and specific patient-reported outcome tools to rigorously assess impact of new therapies on meaningful endpoints, including quality of life- and sex-based differences among patients with HCM.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, Mai 2023) am 02.05.2023

#	Suchfrage
#1	[mh "cardiomyopathy, hypertrophic"]
#2	[mh ^"death, sudden, cardiac"]
#3	[mh "Ventricular Outflow Obstruction"]
#4	(cardiomyopath*):ti,ab,kw AND (hypertrophic OR obstructive OR ventricular OR inherited OR familial OR congenital OR hereditary):ti,ab,kw
#5	(HOCM* OR HCM OR oHCM OR "asymmetric septal hypertrophy" OR "asymmetric septal hypertrophies" OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenosis" OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenoses" OR IHSS):ti,ab,kw
#6	(sudden AND cardiac):ti,ab,kw AND (death OR arrest):ti,ab,kw
#7	(ventricular NEAR/2 outflow NEAR/2 obstruction):ti,ab,kw
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between May 2018 and May 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 02.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in PubMed, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mh]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mh]
4	cardiomyopath*[tiab] AND (hypertrophic[tiab] OR obstructive[tiab] OR ventricular[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab] OR congenital[tiab] OR hereditary[tiab])
5	HOCM*[tiab] OR HCM[tiab] OR oHCM[tiab] OR "asymmetric septal hypertroph*" [tiab] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenos*" [tiab] OR IHSS[tiab]
6	Sudden[tiab] AND cardiac[tiab] AND (death[tiab] OR arrest[tiab])
7	"ventricular outflow obstruction"[tiab:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab]

#	Suchfrage
	OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR post menarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR pre menarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
10	#8 AND #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR (predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Systematic Reviews in PubMed am 09.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mj]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mj]

#	Suchfrage
4	cardiomyopath*[ti] AND (hypertrophic[ti] OR obstructive[ti] OR ventricular[ti] OR inherited[ti] OR familial[ti] OR congenital[ti] OR hereditary[ti])
5	HOCM*[ti] OR HCM[ti] OR oHCM[ti] OR "asymmetric septal hypertroph*" [ti] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenos*" [ti] OR IHSS[ti]
6	Sudden[ti] AND cardiac[ti] AND (death[ti] OR arrest[ti])
7	"ventricular outflow obstruction" [ti:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews" [tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias" [tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 02.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mh]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mj]

#	Suchfrage
4	cardiomyopath*[tiab] AND (hypertrophic[tiab] OR obstructive[tiab] OR ventricular[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab] OR congenital[tiab] OR hereditary[tiab])
5	HOCM*[tiab] OR HCM[tiab] OR oHCM[tiab] OR "asymmetric septal hypertroph*" [tiab] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*" [tiab] OR IHSS[tiab]
6	Sudden[ti] AND cardiac[ti] AND (death[ti] OR arrest[ti])
7	"ventricular outflow obstruction"[ti:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-123-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	8. Juni 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Allgemeinmaßnahmen Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) sollten ein Volumenmangel bzw. eine Dehydratation vermieden werden, die zu einer Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion führen. Ein normales Körpergewicht ist anzustreben. Auf einen exzessiven Alkoholkonsum sollte verzichtet werden (1).
Medikamentöse Therapie Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer HOCM kommen zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion folgende Medikamente zum Einsatz: <ul style="list-style-type: none">• Nicht vasodilatierende Betablocker in der maximal tolerierten Dosis bzw. in einer Dosis, welche die linksventrikuläre Ausflussbahnostruktion ausreichend reduziert und zur Besserung der klinischen Symptomatik führt (Empfehlungsgrad I B) (1;2).• Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, wenn Betablocker nicht ausreichend effektiv oder kontraindiziert sind:<ul style="list-style-type: none">– Verapamil, Beginn mit 3 x 40 mg/Tag, Maximaldosis 480 mg/Tag (Empfehlungsgrad I B) (1;2),– Diltiazem, Beginn mit 3 x 60 mg/Tag, Maximaldosis 360 mg/Tag (Empfehlungsgrad IIa C (1) bzw. I C (2)).• Disopyramid in Kombination mit einem nicht vasodilatierenden Betablocker oder einem Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, wenn diese Medikamente allein nicht ausreichend effektiv sind (Empfehlungsgrad I B für Betablocker und Verapamil (1;2), Empfehlungsgrad I B auch für Diltiazem (2)). Maximale Dosis von Disopyramid 400–600 mg, wegen Verlängerung der QT-Zeit sind EKG-Kontrollen erforderlich. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen nicht vasodilatierende Betablocker oder Kalziumantagonisten

vom Nicht-Dihydropyridintyp kann auch eine Monotherapie mit Disopyramid erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb C) (1).

- **Schleifendiuretika oder Thiazid-Diuretika** sollten bei fortbestehender Dyspnoe nur in niedriger Dosierung gegeben werden, um eine Hypovolämie mit Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion zu vermeiden (Empfehlungsgrad 2b C) (1;2).

Generell sollten vasodilatierende Medikamente wie Nitate und Phosphodiesterasehemmer, außerdem ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp sowie Digitalispräparate gemieden werden, da sie die linksventrikuläre Ausflussbahnostruktion verstärken können (Empfehlungsgrad 2b C) (1;2).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Invasive Therapie der HOCM

Eine invasive Therapie kann überlegt werden bei einer Ausflussbahnostruktion ≥ 50 mmHg trotz einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz NYHA III-IV (Empfehlungsgrad I B) und/oder rezidivierenden Synkopen unter Belastung (Empfehlungsgrad IIa C). Die Eingriffe sollten in darauf spezialisierten Zentren erfolgen (Empfehlungsgrad I C) (1).

- **DDD-Schrittmacher mit Programmierung einer kurzen AV-Überleitungszeit** zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie (Empfehlungsgrad IIb C) (1).
Bei Patientinnen und Patienten mit einer ICD-Indikation sollte ein 2-Kammer-ICD implantiert werden mit Programmierung einer kurzen AV-Überleitungszeit (Empfehlungsgrad IIb C (1) bzw. IIa B (2)).
Die Schrittmachertherapie mit kurzer AV-Überleitungszeit ist eine unterschätzte und zu wenig genutzte Therapieoption (3;4).
- **Myektomie septal nach Morrow.** Dieser chirurgische Eingriff sollte insbesondere dann erfolgen, wenn assoziierte kardiale Befunde vorliegen, die eine Operation erfordern (z. B. Herzklappenfehler, schwere koronare Herzerkrankung, Anomalie der Papillarmuskeln), (Empfehlungsgrad I C (1) bzw. I B (2)).
- **Alkohol-Septum-Ablation** indiziert insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem OP-Risiko. Im Vergleich zur Myektomie höhere Rate an AV-Blockierungen und höhere Rest-Gradienten.

Spezielle Therapieindikationen

- **Implantation eines ICD** indiziert bei überlebtem plötzlichem Herztod und rezidivierenden ventrikulären Tachykardien mit Synkopen und/oder hämodynamischer Beeinträchtigung (Empfehlungsgrad I B) (1). Bei einem 5-Jahres-Risiko ≥ 6 % für einen plötzlichen Herztod gemäß dem Risk-Score sollte eine ICD-Implantation erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa B) (1).

Referenzliste:

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA 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: 2733-2779.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA 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: 3022-3055.
3. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C: Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update and future directions. *Europace* 2018; 20: 908-920.
4. Javidgonbadi D, Abdon NJ, Andersson B et al.: Short atrioventricular delay pacing therapy in young and old patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: good long-term results and a low need for reinterventions. *Europace* 2018; 20: 1683-1691.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-123-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie (DGK) DGf Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) DGf Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie (DGTHG)
Datum der Erstellung	31. Mai 2023

Indikation
Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste monogenetisch bedingte strukturelle kardiale Erkrankung. Bei bis zu 70% der betroffenen HCM-Patienten findet sich eine in Ruhe oder bei Provokation auftretende Obstruktion im linken Ventrikel (HOCM), deren Ausprägung abhängig ist von der zugrunde liegenden Hypertrophie, einer molekular zugrundeliegenden Hyperkontraktilität, Veränderungen der Mitralklappe und auch klinischen Alltagssituationen (1). Das klinische Erscheinungsbild der HCM variiert stark. Die Patienten können völlig asymptomatisch sein und werden zufällig entdeckt. Ein Hauptgrund für die klinischen Symptomatik stellt die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts dar. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die Obstruktion die Symptomatik (Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen) und die Prognose der Patienten (plötzlicher Herztod bei jungen Patienten, Tod durch Herzinsuffizienz und Schlaganfall bei höherem Lebensalter) ungünstig beeinflusst. Oft treten die Symptome zunächst bei Belastung auf. Anzumerken ist ferner, dass die betroffenen Patienten durch die Chronizität der Erkrankung häufig subjektive Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben erst sehr spät wahrnehmen, obwohl es bereits zu objektivierbaren deutlichen Leistungsminderungen gekommen ist. Neuere Daten legen nahe, dass Frauen mit HCM eine schlechtere Prognose haben als Männer und zudem die Indikationsstellung zur weiterführenden Therapie ein Jahrzehnt später als bei Männern, bei dann oft weiter fortgeschrittener Erkrankung, gestellt wird (2, 3). Eine auf moderatem Training basierende kardiologische Rehabilitation sollte bei HOCM individuell erwogen werden (4, 5).</p> <p>Therapieziele sind, neben der Verhinderung des plötzlichen Herztodes, die Senkung des linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) -Gradienten und damit eine Linderung der Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen), sowie eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.</p>

Dieses wird in erster Linie durch eine empirische medikamentöse, negativ inotrope Therapie angestrebt. In Deutschland stehen hierfür zwei Substanzgruppen zur Verfügung. Festzuhalten ist, dass eine Prognoseverbesserung und eine Senkung des Risikos des plötzlichen Herztodes bisher durch keine medikamentöse Therapie erzielt werden konnte. Weiterhin handelt es sich um Expertenempfehlungen (Evidenzgrad B und C) und meist kleine, nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien (6):

1. Nicht-vasodilatierende Betablocker bis zur maximal tolerierten Dosis (oft limitiert durch eine induzierte Bradykardie) erzielen einen Gradienten-reduzierenden Effekt in Ruhe-, insbesondere aber auch bei belastungsinduzierten Gradienten (7). In kleineren Studien wurde auch eine symptomatische Verbesserung, vereinzelt auch eine prognostische Verbesserung beschrieben (8). Allerdings fehlen prospektive randomisierte Vergleichsstudien. Zudem sind gerade die oftmals jungen Patienten/innen durch eine hohe Betablockertherapie belastet, da in dieser Altersgruppe Potenzstörungen und depressive Veränderungen als stark einschränkend empfunden werden. So ist bei einer relevanten Anzahl eine zufriedenstellende Therapiedosis oft nicht erzielbar.
2. Bei Kontraindikationen einer Betablockertherapie oder Nebenwirkungen kommen Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ zum Einsatz. In kleinen Studien wurden hämodynamische und symptomatische Verbesserungen beschrieben. Allerdings müssen beim Einsatz von Verapamil mögliche Gradienten- und damit symptomsteigernde Wirkungen bedacht werden.
3. In Deutschland nicht zugelassen, aber in der Leitlinie der ESC 2014 empfohlen wird bei unzureichender Effektivität der Betablocker-Therapie die additive Gabe des Klasse IA Antiarrhythmikums Disopyramid, welches durch seinen negativ inotropen Effekt eine Gradientenreduktion bewirkt, so dass in einigen Fällen invasive Therapiemaßnahmen nicht notwendig sind (9). Befürchtete pro-arrhythmische Effekte wurden bei der HOCM nicht systematisch beobachtet, die Eindosierung sollte unter (stationären) klinischen Bedingungen erfolgen (10).
4. Aktuelle Daten zeigen, dass ein neuer Wirkstoff (Mavacamten), der selektiv und reversibel die kardiale Myosin-ATPase hemmt, eine mögliche Therapieoption bei symptomatischer HOCM, NYHA-Klasse II-III zur Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Symptome darstellt. Diese medikamentöse Therapieoption ist durch die *Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 2022 in den USA zugelassen, allerdings in Deutschland und Europa nur im Rahmen von klinischen Studien erhältlich. In der EXPLORER-HCM Studie führte im Vergleich zu Placebo die Anwendung von Mavacamten bei Patienten mit HOCM, einem LVOT-Gradienten von mindestens 50 mmHg und einer LVEF $\geq 55\%$, zu einem verringerten LVOT-Gradienten in Ruhe und nach Belastung, einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus war die Anwendung von Mavacamten bei Patienten mit HOCM auch mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität anhand verschiedener gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindizes verbunden (11, 12).

Bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Therapie (o.g. Punkte 1-2) hinsichtlich einer Beschwerde- und LVOT-Gradientenreduktion (≥ 50 mmHg in Ruhe oder durch Provokation) wird eine Septumreduktionstherapie entweder mittels operativer Myektomie oder transkoronarer Alkoholablation/perkutaner Septumablation (PTSMA bzw. TASH) durchgeführt. Dies trifft nach den ESC 2014 Leitlinien (6) auf Patienten im Stadium NYHA III-IV oder mit rezidivierenden Synkopen nach Belastung zu. Frühere Krankheitsstadien sind aktuell nicht zur Septumreduktionstherapie empfohlen. Durch beide Verfahren kann eine effektive Gradientenreduktion und somit symptomatische Verbesserung bei ungefähr 90-95% der behandelten Patienten erreicht werden. Die Wahl und Durchführung des Therapieverfahrens sollte in einer spezialisierten Klinik durch ein

multidisziplinäres HCM-Team und durch einen erfahrenen Kardiologen/Kardiochirurgen erfolgen. Aktuell ist sie im Wesentlichen von der individuellen Erfahrung der behandelnden Kardiologen und Kardiochirurgen abhängig. Randomisierte Studien zum Vergleich beider Therapieverfahren fehlen. Allerdings gibt es Kriterien, nach denen das eine oder andere Verfahren bevorzugt eingesetzt werden sollte wie unten detailliert aufgeführt (13).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Prinzipiell sollte differentialdiagnostisch geklärt werden, ob bei den Patienten eine genetisch bedingte, sarkomerische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder eine (Pseudo)Hypertrophie anderer Ursache wie z.B. TTR-Amyloidose, Morbus Fabry etc. zugrunde liegt. Für letztere stehen bereits spezifische Therapien zur Verfügung, wobei bei der am häufigsten auftretenden sarkomerisch bedingten Form bisher keine spezifischen in Deutschland und Europa zugelassenen medikamentösen Therapien zur Verfügung stehen. Eine neuartige Therapieoption, direkt am Sarkomer einzugreifen, stellt der unter Punkt 4 genannte neue Wirkstoff dar, der selektiv und reversible die kardiale Myosin-ATPase hemmt und damit direkt auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der obstruktiven HCM zielt (14).

Die Therapieentscheidung wird aufgrund von Expertenerfahrungen getroffen, kontrollierte randomisierte Studien zum Vergleich der beiden medikamentösen Therapiearme stehen nicht zur Verfügung (Evidenzgrade C). Der therapeutische Effekt ist dabei auch für Experten nicht einfach vorherzusagen. Aktuell wird bei der medikamentösen Therapieentscheidung meist primär die Gabe eines Betablockers erfolgen. Dieses ist insbesondere bei Patienten mit ausschließlich belastungsinduzierten Gradienten der Fall. Bei unzureichendem Ansprechen, Kontraindikationen gegen Betablocker, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, und auch ausgeprägter diastolischer Dysfunktion kommen Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ zum Einsatz. In einigen spezialisierten Zentren werden auf Einzelfallebene genetische Informationen zur Entscheidung herangezogen, diese Daten basieren aber auf kleinen Beobachtungsstudien von asymptomatischen HCM-Mutationsträgern (15).

Bei Versagen der medikamentösen Therapie entscheiden morphologische Kriterien der zugrunde liegenden HOcm (Lokalisation und Ausmaß der Hypertrophie, Lokalisation der Obstruktion, Morphologie und Veränderungen der Mitralklappe, Koronaranatomie) sowie klinische Kriterien (kardiale und nicht kardiale Begleiterkrankungen, Alter, NYHA-Klasse) über das zu wählende Gradienten reduzierende Verfahren (13). Da die HOcm eine Erkrankung mit einer hohen Variabilität in Klinik und Morphologie ist, sollte die Entscheidung für das zu wählende Verfahren immer in einem interdisziplinären HCM-Team erfolgen. Dieses sollte idealerweise aus einem HCM-erfahrenen klinischen Kardiologen, einem Genetiker, einem HOcm erfahrenen interventionellen Kardiologen und einem HOcm-erfahrenen Kardiochirurgen bestehen. In der folgenden Tabelle sind die Entscheidungskriterien aufgeführt (16).

Tab. Morphologische und klinische Kriterien bei der differentialtherapeutischen Entscheidung zum gradienten-reduzierenden Verfahren bei unzureichendem Erfolg der medikamentösen Therapie (Modifiziert nach Batzner²)

	Operative Myektomie	Perkutane Alkohol Septumablation
Lokalisation der Obstruktion	<ul style="list-style-type: none"> • Subvalvulär • Mittventrikulär • Apikal 	<ul style="list-style-type: none"> • Subvalvulär • Mittventrikulär
Ausmaß der Hypertrophie	Auch Hypertrophie >30 mm	Hypertrophie bis 30 mm
Mitralklappeninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht SAM-abhängig • SAM-abhängig 	SAM-abhängig
Weitere kardiale behandlungsbedürftige Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Subvalvuläre Membran • Aortenklappenstenose • Koronare Mehrgefäßerkrankung • Seltene, interventionell nicht angehbare Erkrankungen 	Koronare Eingefäßerkrankung
Alter der Patienten	Jedes Alter	Jugendliche und Erwachsene
Hämodynamischer Erfolg	Sofort	Bis zu 3-12 Monate
Komplexität des Eingriffs	Eingriff mit HLM	Weniger invasiv
Postprozedurales Schrittmacherrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • 2-10% • Bis 50% bei präexistentem Rechtsschenkelblock 	<ul style="list-style-type: none"> • 10% • Bis 50% bei präexistentem Linksschenkelblock
Therapieerfahrung	Seit >60 Jahren	Seit >25 Jahren
Strukturelle Verfügbarkeit	Klein, wenige Zentren mit Erfahrung	Groß, aber wenige Zentren mit großer Erfahrung

Referenzliste:

1. Geske JB, Ommen SR, and Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart failure*. 2018;6(5):364-75.
2. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO, Miller VM, Nishimura RA, Oh JK, Schaff HV, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *European Heart Journal*. 2017;38(46):3434-40.
3. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, and Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Time for a new definition? *International Journal of Cardiology*. 2021;328(117-21).
4. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, Tome Esteban MT, Ho CY, Abraham R, Balaji S, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA cardiology*. 2023.
5. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Sabater-Molina M, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR, and Bonacasa B. Current therapies for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *ESC heart failure*. 2023;10(1):8-23.
6. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, 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.
7. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, Baldini K, Sgalambro A, Cecchi F, and Maron BJ. β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):715-9.

8. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Schaufelberger M, and Östman-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.
9. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, and Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-8.
10. Coppini R, Ferrantini C, Pioner JM, Santini L, Wang ZJ, Palandri C, Scardigli M, Vitale G, Sacconi L, Stefano P, et al. Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(7):795-813.
11. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
12. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, Waldman CB, Zhang D, Sehnert AJ, and Heitner SB. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Heart failure*. 2020;13(6):e006853.
13. Pelliccia F, Seggewiss H, Cecchi F, Calabrò P, Limongelli G, Alfieri O, Ferrazzi P, Yacoub MH, and Olivotto I. Septal Ablation Versus Surgical Myomectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):165.
14. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, Rogers CS, Gorham JM, Wong FL, Morck MM, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(35):E8143-e52.
15. Ho Carolyn Y, Lakdawala Neal K, Cirino Allison L, Lipshultz Steven E, Sparks E, Abbasi Siddique A, Kwong Raymond Y, Antman Elliott M, Semsarian C, González A, et al. Diltiazem Treatment for Pre-Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy Sarcomere Mutation Carriers. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(2):180-8.
16. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, and Seggewiß H. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(4):47-53.