

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mavacamten (CAMZYOS®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM.....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM.....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASA	Alkoholseptumablation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPET	Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung ( <i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i> )
CSS	<i>Clinical Summary Score</i>
CYP2C19	Cytochrom P450 (CYP) 2C19
EKG	Elektrokardiogramm
EQ5D-5L VAS	<i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCMSQ	<i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>
HOCM	Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> revision, German Modification</i>
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MET	Metabolische Äquivalente
MR	Mitralklappenregurgitation
MWD	Differenz der mittleren Veränderungen
N	Anzahl ausgewerteter Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OSS	<i>Overall Summary Score</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
pV <sub>O</sub> <sub>2</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
PZN	Pharmazentralnummer

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RPE	<i>Rating of Perceived Exertion</i>
RR	Relatives Risiko
SAM	Systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe ( <i>Systolic Anterior Motion</i> )
SRT	Septumreduktionstherapie
SUE	Schwerwiegendes UE
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstr. 29 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mavacamten
<b>Handelsname:</b>	CAMZYOS®
<b>ATC-Code:</b>	C01EB24
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45063
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18030326 18030332 18030355 18030361 18030384 18030390 18030415 18030421
<b>ICD-10-GM-Code</b>	I42.1
<b>Alpha-ID</b>	I26370; I26373; I24393; I24391; I24392; I26371; I26372
<small>ATC-Code = Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM = <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> revision, German Modification</i></small>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
CAMZYOS wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) (siehe Abschnitt 5.1).	26.06.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	–

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Mavacamten wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen (*New York Heart Association*-Klassifizierung, NYHA-Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM). Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 12.08.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-179).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommenden Wirkstoffe erläuterte der G-BA wie folgt:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*„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)“.*

BMS folgt der Auffassung des G-BA, dass Propranolol zwar als einziges Arzneimittel eine Zulassung im Anwendungsgebiet der HOCM besitzt, jedoch nicht für alle Patient:innen geeignet ist.

Das am 24.08.2022 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Mavacamten unterstreicht das Fehlen adäquater, zugelassener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet HOCM. So liegt gemäß § 2 Abs. 2 der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) ein Härtefall vor, wenn Patient:innen, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder lebensbedrohlich ist, mit im Anwendungsgebiet zugelassenen oder genehmigten Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

Die relevanten Leitlinien empfehlen eine HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Beta-blockern, Diltiazem und Verapamil und nach Maßgabe der behandelnden Ärzt:innen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in den relevanten Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Der Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zVT wird im vorliegenden Dossier auf Basis der Studie EXPLORER-HCM abgeleitet, die Mavacamten mit Placebo vergleicht. Die Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.

Für eine beweiskräftige Untersuchung des Therapieeffekts von Mavacamten wurde in der Studie EXPLORER-HCM eine stabile Einstellung der Patient:innen auf ihre individuelle HOCM-Begleittherapie vor Studienbeginn sowie während des Studienverlaufs angestrebt. Notwendige Anpassungen bis hin zum Absetzen der Begleittherapie konnten im Ermessen der Prüffärzt:innen während der gesamten Studie vorgenommen werden. Somit ist die zVT des G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ im Vergleichsarm der Studie EXPLORER-HCM korrekt umgesetzt (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird im vorliegenden Dossier auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie EXPLORER-HCM bewertet. Die Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen. Somit entspricht die HOCM-Begleittherapie im Vergleichsarm der Studie EXPLORER-HCM (im Folgenden: zVT-Arm) einer adäquaten Umsetzung der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gemäß Festlegung des G-BA. Insbesondere konnten notwendige Anpassungen im Ermessen der Prüfärzt:innen im gesamten Studienverlauf vorgenommen werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.4).

### Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten

Die für die Steuerung und Anpassung der Therapie im Anwendungsgebiet HOCM entscheidenden klinischen Parameter (LVEF und LVOT-Gradient) lassen den Schluss zu, dass die Patient:innen in der EXPLORER-HCM ihre individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Dosierung im Behandlungsverlauf erhalten haben. So lag die LVEF deutlich über dem Schwellenwert von 50 % und der LVOT-Gradient konnte auf ein nahezu konstantes Niveau von unter 30 mmHg reduziert werden.

### Statistische Analyseergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

In Folge eines geringen Verzerrungspotenzials und einer adäquaten Therapieeinstellung der Patient:innen kann für die Studie EXPLORER-HCM von einer hohen Ergebnissicherheit in Bezug auf die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Fragestellung ausgegangen werden. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit grundsätzlich ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen.

In Tabelle 1-7 sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zusammengefasst. Das

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden gemäß AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses wie folgt bewertet:

Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM

Endpunkt	Mavacamten <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
<b>Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit</b>		
Klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	RR = 2,12 [1,36; 3,31] 0,0009	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Maximale Belastungszeit <sup>c</sup>	(i) MWD = 0,69 [0,14; 1,24] 0,0147	
	(ii) HR = 0,67 [0,51; 0,88] 0,0047	
Belastungsempfinden gemäß RPE- Skala nach Borg <sup>d</sup>	MWD = -11,13 [-18,14; -4,11] 0,0020	
<b>HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik</b>		
HCMSQ-Kurzatmigkeit <sup>d</sup>	MWD = -1,80 [-2,40; -1,20] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
HCMSQ-Fatigue <sup>d</sup>	MWD = -0,28 [-0,45; -0,12] 0,0009	
HCMSQ-Kardiovaskuläre Symptome <sup>d</sup>	MWD = -0,62 [-0,90; -0,33] < 0,0001	
HCMSQ-Gesamtscore <sup>d</sup>	MWD = -0,94 [-1,29; -0,60] < 0,0001	
PGI-C <sup>e</sup>	RR = 1,77 [1,45; 2,17] < 0,0001	
PGI-S <sup>e</sup>	RR = 1,58 [1,17; 2,13] 0,0030	
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		
EQ-5D-5L VAS <sup>d</sup>	MWD = 8,77 [4,17; 13,38] 0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Mavacamten <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
KCCQ-TSS <sup>d</sup>	MWD = 7,60 [3,68; 11,52] 0,0002	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
KCCQ-CSS <sup>d</sup>	MWD = 9,06 [5,46; 12,66] < 0,0001	
KCCQ-OSS <sup>d</sup>	MWD = 9,13 [5,46; 12,80] < 0,0001	
<b>Verträglichkeit<sup>f</sup></b>		
Schwere UE	RR = 0,89 [0,43; 1,85] 0,7573	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 1,21 [0,58; 2,53] 0,6092	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR = 2,19 [0,18; 26,21] 0,5346	
<p>CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; HR = <i>Hazard Ratio</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; KI = Konfidenzintervall; MWD = Differenz der mittleren Veränderungen; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Rating of Perceived Exertion</i>; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO<sub>2</sub>) um ≥ 1,5 mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> (ii) Verbesserung der pVO<sub>2</sub> um ≥ 3,0 mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>c. Operationalisiert als (i) Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline und (ii) Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30. Der Endpunkt „maximale Belastungszeit“ entspricht dem vom G-BA im Beratungsgespräch am 12. August 2021 (2021-B-349) als patientenrelevant bewerteten Endpunkt „Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung“.</p> <p>d. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>e. Operationalisiert als jegliche Verbesserung zu Woche 30 (gegenüber Baseline für PGI-S).</p> <p>f. Die Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8 %) beobachtet.</p>		

*Ergänzende klinische Endpunkte zur Einordnung der Therapieeffekte*

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Endpunkte betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen (siehe Tabelle 1-8).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM

Endpunkt	Mavacamten <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Vollständiges klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	RR = 34,44 [4,75; 249,70] 0,0005
LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung <sup>c</sup>	RR = 3,46 [2,37; 5,05] < 0,0001
Abwesenheit SAM <sup>d</sup>	RR = 2,43 [1,80; 3,27] < 0,0001
Abwesenheit MR <sup>e,f</sup>	RD = 8,96 [3,63; 14,28] p = 0,0010
LVOT-Spitzengradient in Ruhe <sup>g</sup>	MWD = -32,09 [-37,35; -26,82] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient unter Valsalva-Manöver <sup>g</sup>	MWD = -37,59 [-44,12; -31,07] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient nach Belastung <sup>g</sup>	MWD = -35,60 [-43,15; -28,06] < 0,0001
NT-proBNP <sup>g</sup>	MWD = -921,77 [-1.120,44; -723,09] < 0,0001
Septale Wanddicke <sup>g</sup>	MWD = -1,23 [-1,58; -0,89] < 0,0001
Posteriore Wanddicke <sup>g</sup>	MWD = -0,80 [-1,16; -0,44] < 0,0001
Metabolische Äquivalente (MET) <sup>g</sup>	MWD = 0,39 [0,17; 0,60] 0,0006

KI = Konfidenzintervall; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = Metabolische Äquivalente; MR = Mitralklappenregurgitation; MWD = Differenz der mittleren Veränderungen; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA = *New York Heart Association*; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe

a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.  
b. Operationalisiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradiententypen (in Ruhe, durch Valsalva-Manöver, nach Belastung).  
c. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient  $\geq$  50 mmHg zu Baseline.  
d. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.  
e. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.  
f. n/N (%) = Mavacamten<sup>a</sup>: 10/111 (9,0); Placebo<sup>a</sup>: 0/120 (0,0). Da im zVT-Arm keine Ereignisse beobachtet werden konnten, ist eine Bestimmung des RR nicht möglich. Ersatzweise wird daher die RD berichtet.  
g. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Mortalität**

Im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8 %) beobachtet. Diese Endpunktkategorie wird demnach im Rahmen der Verträglichkeit dargestellt.

### **Morbidität**

Der Zusatznutzen von Mavacamten in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie über die patientenberichteten Fragebögen HCMSQ, PGI-C, PGI-S und die EQ-5D-5L VAS erhoben.

### ***Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (klinisches Ansprechen, maximale Belastungszeit und Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg)***

Aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung, der zentralen Untersuchungsmethode zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen, wurden folgende Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

1. Klinisches Ansprechen als primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM, operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- i. Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $pVO_2$ ) um  $\geq 1,5$  mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse
  - ii. Verbesserung der  $pVO_2$  um  $\geq 3,0$  mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse
2. Maximale Belastungszeit, operationalisiert als:
- i. Veränderung der maximalen Belastungszeit
  - ii. Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung
3. Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

*Klinisches Ansprechen*

Für den Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mavacamten. So zeigten 36,6 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 17,2 % im zVT-Arm ein klinisches Ansprechen zu Woche 30 (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,36; 3,31], p-Wert = 0,0009). Der Effekt des primären Endpunkts spiegelt sich in dessen beiden Einzelkomponenten wider und beschreibt sowohl einen Rückgang der Symptomatik als auch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit:

1. Hinsichtlich der Einzelkomponente *Verbesserung der NYHA-Klasse* konnten - statistisch signifikant - deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm (65 %) eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline verzeichnen als im zVT-Arm (31,3 %) (RR [95 %-KI] = 2,06 [1,55; 2,73]), p-Wert <0,0001).

Dieser positive Effekt beschreibt eine für die Patient:innen relevante Verbesserung aus höheren NYHA-Klassen mit schwerwiegender Symptomatik in geringere NYHA-Klassen mit weniger schwerwiegender oder gar keiner Symptomatik, wodurch sich insgesamt eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomlast für HOCM-Patient:innen ableiten lässt.

2. Bei der Einzelkomponente *maximale Sauerstoffaufnahme* ( $pVO_2$ ) wiesen die Patient:innen zu Baseline einen Wert von 18,95 mL/kg/min im Mavacamten-Arm bzw. 19,90 mL/kg/min im zVT-Arm auf. Der Vergleich zwischen Baseline und Woche 30 zeigte eine mittlere Veränderung der  $pVO_2$  um 1,28 mL/kg/min im Mavacamten-Arm und um 0,07 mL/kg/min im zVT-Arm.

Insgesamt ergab sich für die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung der  $pVO_2$  um 1,35 mL/kg/min (MWD [95 %-KI]: 1,35 [0,58; 2,12], p-Wert = 0,0006).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur weiteren Einordnung dieses Effekts im Sinne der Nutzenbewertung muss zunächst festgehalten werden, dass der Parameter  $pVO_2$  bereits bei gesunden Menschen etwa in der Sportmedizin ein etablierter und langfristig bewährter Indikator für die Veränderung der Leistungsfähigkeit eines Sportlers darstellt. So wird die  $pVO_2$  zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und eines ausreichenden Trainings herangezogen.

Ferner ist die  $pVO_2$  bei verschiedenen kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen der Goldstandard zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit. Im Bereich der HCM wird darüber hinaus von der EMA eine mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene  $pVO_2$  als primärer Endpunkt für klinische Studien zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von Patient:innen empfohlen. Die gemessene Effektgröße sollte dabei laut EMA klinisch relevant sein und mit patientenberichteten Endpunkten übereinstimmen.

Im Kontext diverser Studien konnte in der Studie EXPLORER-HCM ein bedeutsamer Effekt von Mavacamten auf die  $pVO_2$  gezeigt werden.

Zusammenfassend sind beide Einzelkomponenten des Endpunkts *klinisches Ansprechen* (NYHA-Klasse und  $pVO_2$ ) im klinischen Alltag wichtige Maße für die Symptomatik und die Leistungsfähigkeit der Patient:innen und somit unmittelbar patientenrelevant. Aus der deutlichen Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT im kombinierten Endpunkt *klinisches Ansprechen* im Sinne einer deutlichen Linderung der Symptomlast und einer Verbesserung der funktionellen Einschränkung der Patient:innen unter Mavacamten resultiert ein patientenrelevanter und im Anwendungsgebiet HOCM bedeutsamer Therapieeffekt.

#### *Maximale Belastungszeit*

Aus den Analysen der maximalen Belastungszeit resultieren statistisch signifikante Vorteile für Mavacamten im Vergleich zur zVT, die die Ergebnisse des primären Endpunkts in Form einer deutlichen Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der Patient:innen weiter untermauern.

Zu Baseline zeigte sich im Mittel eine zwischen den Behandlungsarmen balancierte maximale Belastungszeit (10,1 Minuten im Mavacamten-Arm vs. 10,4 Minuten im zVT-Arm). Die mittlere Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline betrug 0,89 Minuten im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 0,21 Minuten im zVT-Arm. Insgesamt konnte eine signifikante Verlängerung der maximalen Belastungszeit um 0,69 Minuten im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm beobachtet werden (95 %-KI: [0,14; 1,24]; p-Wert = 0,0147).

Die maximale Belastungszeit wurde zudem mittels Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung) evaluiert. Zu Baseline betrug die mediane maximale Belastungszeit im Mavacamten-Arm 9,57 Minuten (95 %-KI: [8,85; 10,17]) und im zVT-Arm 9,98 Minuten (95 %-KI: [9,13; 11,00]). Zu Woche 30 erhöhte sich die mediane maximale Belastungszeit auf 10,33 Minuten im Mavacamten-Arm (95 %-KI: [9,98; 11,17]), während sie sich im zVT-Arm auf 9,40 Minuten (95 %-KI: [8,75; 9,98]) reduzierte. Somit konnte eine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbesserte maximale Belastungszeit zu Woche 30 um ca. eine Minute zugunsten von Mavacamten festgestellt werden. Das resultierende statistisch signifikante HR betrug 0,67 (95 %-KI: [0,51; 0,88], p-Wert = 0,0047), was einer Reduktion des Risikos für einen vorzeitigen Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30 um 33 % im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm entspricht.

Die mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene maximale Belastungszeit beschreibt unmittelbar die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen und ist demnach direkt patientenrelevant. Ziel der Belastungsuntersuchung ist es, eine rasche Ausbelastung der Patient:innen bis hin zum Abbruch zu erreichen. Vor diesem Hintergrund ist der in beiden Operationalisierungen beobachtete Unterschied der maximalen Belastungszeit (zu Woche 30 gegenüber Baseline) ein relevanter Therapieeffekt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die wesentliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen insbesondere zum Ende des Untersuchungsverlaufes äußert. Eine Verzögerung des Abbruchs bedeutet hierbei, dass der/die Patient:in die Phase der höchsten Anforderung länger durchhalten kann. Dies führt entweder dazu, dass die maximal erreichte Belastungsstufe deutlich länger durchlaufen werden kann, oder es dem/der Patient:in sogar möglich ist, eine höhere Belastungsstufe gemäß Protokoll zu erreichen.

*Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg*

Die unter Mavacamten verbesserte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit spiegelte sich in einer signifikanten Verbesserung des von den Patient:innen mittels RPE-Skala nach Borg berichteten Belastungsempfindens wider. Die RPE-Skala nach Borg ist ein etabliertes Bewertungsverfahren, um die empfundene Belastung aufgrund einer aktuellen körperlichen Aktivität zu erfassen. Das mittlere Belastungsempfinden zu Baseline war zwischen beiden Behandlungsarmen auf ähnlichem Niveau (365,5 Borg-Minuten vs. 350,8 Borg-Minuten). Zwischen Baseline und Woche 30 zeigte sich eine mittlere Reduktion des Belastungsempfindens um 9,60 Borg-Minuten im Mavacamten-Arm im Vergleich zu einer mittleren Erhöhung um 1,53 Borg-Minuten im zVT-Arm. Dies entspricht einer relativen Änderung von 3,1 % zwischen den Behandlungsarmen gegenüber Baseline. Insgesamt zeigten die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung des Belastungsempfindens um 11,13 Borg-Minuten (MWD [95 %-KI]: -11,13 [-18,14; -4,11], p-Wert = 0,0020).

*Ergänzende klinische Endpunkte zur Einordnung der Therapieeffekte*

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Endpunkte betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen (siehe Tabelle 1-8).

Die Reduktion der LVOT-Gradienten und die Verbesserung der Symptomatik gelten als die entscheidenden Therapieziele bei der HOCM und sind die primären Therapieeffekte von Mavacamten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beide Faktoren werden im Endpunkt vollständiges Ansprechen erfasst, der operationalisiert ist als eine LVOT-Reduktion auf < 30 mmHg und eine gleichzeitige Verbesserung auf NYHA-Klasse I zu Woche 30. Somit kann das Erreichen eines vollständigen Ansprechens dahingehend interpretiert werden, dass die Kriterien zur Diagnose der HOCM **nicht** länger erfüllt sind. Bei der Auswertung des vollständigen Ansprechens erreichten 27,4 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm ein vollständiges Ansprechen zu Woche 30 und lediglich 0,8 % im zVT-Arm (RR [95 %-KI]: 34,4 [4,8; 249,7], p-Wert = 0,0005) (Tabelle 1-8).

Des Weiteren führt die deutliche Reduktion des LVOT-Gradienten durch Mavacamten zu einer Abnahme der Mitralklappenregurgitation (MR) und der systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralklappe, dem sogenannten *Systolic-Anterior-Motion*-(SAM)-Phänomen. Dadurch werden auch die Wandspannung und der Wandstress reduziert, beobachtet durch die Abnahme des N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptids (NTpro-BNP) als biologischer Marker einer Ventrikeldehnung. Durch die Abnahme des Wandstress nimmt der Trigger für weiteres Myokardwachstum ab, was sich entsprechend positiv in den Wanddicken zeigt. Mavacamten ist also mit strukturellen Verbesserungen des Myokards assoziiert.

*Fazit zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit*

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen zeigte sich ein durchweg positives Muster über alle patientenberichteten wie auch objektiv erfassten Endpunkte und Operationalisierungen hinweg:

- So konnten deutliche Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit klinisch relevanten Ausmaßes nachgewiesen werden, und zwar in Form der maximalen Belastungszeit.
- Diese Ergebnisse spiegeln sich sowohl in der subjektiven Einschätzung der Patient:innen (Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg) als auch in der objektiven und etablierten Messmethode der pVO<sub>2</sub> wider.
- Zudem äußerte sich der positive Therapieeffekt von Mavacamten im Vergleich zur zVT in der Reduktion der Symptomatik, wodurch ein wesentlicher Anteil der Patient:innen unter Mavacamten eine Verbesserung der NYHA-Klasse oder gar ein vollständiges Ansprechen erreichen konnte.
- Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

Das Ausmaß der Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT lässt sich vor dem Hintergrund des ausnahmslos positiven Gesamtbilds über alle Endpunkte hinweg als klinisch bedeutsamer Therapieeffekt für die Patient:innen einstufen.

Vor dem Hintergrund einer stark eingeschränkten **körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit** der Patient:innen im Anwendungsgebiet HOCM lässt sich folgende Bewertung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

festhalten: Aus den gezeigten Vorteilen von Mavacamten im Vergleich zur zVT im klinischen Ansprechen, der maximalen Belastungszeit sowie dem Belastungsempfinden, die mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte untermauert werden konnten, stellt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Daraus ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

***HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik***

Der progrediente Krankheitsverlauf der HOCM ist insbesondere durch Leitsymptome wie Kurzatmigkeit, kardiovaskuläre Symptome und Fatigue gekennzeichnet. Die Ausprägung sowohl der HOCM-spezifischen als auch der allgemeinen Symptomatik wurde in der Studie EXPLORER-HCM durch den für HCM-Patient:innen speziell entwickelten Symptomfragebogen HCMSQ als auch mittels PGI-C bzw. PGI-S gemessen.

Für alle drei Domänen des HCMSQ – Kurzatmigkeit, kardiovaskuläre Symptome und Fatigue – als auch für den Gesamtscore zeigten sich zu Woche 30 große und statistisch signifikante Vorteile in klinisch relevantem Ausmaß zugunsten von Mavacamten (MWD [95 %-KI]: Kurzatmigkeit: -1,80 [-2,40; -1,20], p-Wert < 0,0001; Fatigue: -0,28 [-0,45; -0,12], p-Wert = 0,0009; Kardiovaskuläre Symptome: -0,62 [-0,90; -0,33], p-Wert < 0,0001; Gesamtscore: -0,94 [-1,29; -0,60], p-Wert < 0,0001).

Für den Anteil der Patient:innen mit jeglicher Verbesserung gemäß PGI-C zu Woche 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT (RR [95 %-KI]: 1,77 [1,45; 2,17], p-Wert = 0,0001). Aus dem Ergebnis lässt sich schließen, dass deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm eine Verbesserung der Symptomatik gemäß PGI-C zu Woche 30 berichteten als im zVT-Arm. Für den PGI-S war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls signifikant (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,17; 2,13], p-Wert = 0,0030). So zeigten 54,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 33,9 % im zVT-Arm eine jegliche Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Baseline (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,36; 3,31], p-Wert = 0,0009).

***Fazit zur HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik***

Im Hinblick auf die allgemeine und insbesondere die HOCM-spezifische patientenberichtete Symptomatik konnte die bislang beobachtete, sehr ausgeprägte Überlegenheit von Mavacamten weiter untermauert werden. Zusammenfassend zeigte sich eine starke patientenberichtete Reduktion der Symptomatik von außerordentlicher klinischer Relevanz für die Patient:innen durch die Behandlung mit Mavacamten.

Für die Endpunktkategorie **HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik** stellen daher die unter Mavacamten im Vergleich zur zVT beobachteten Vorteile eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Daraus ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand**

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie EXPLORER-HCM mittels EQ-5D-5L VAS abgefragt. Es zeigte sich ein starker, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 8,77 [4,17; 13,38], p-Wert = 0,0002).

Folglich untermauert die gezeigte stark ausgeprägte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS die vorangegangenen sehr starken Therapieeffekte unter Mavacamten im Vergleich zur zVT.

Vor diesem Hintergrund stellt der unter Mavacamten gegenüber der zVT beobachtete Vorteil im Endpunkt **allgemeiner Gesundheitszustand** eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Daraus ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie EXPLORER-HCM wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den KCCQ-Fragebogen abgefragt. Für die Zusatznutzenableitung wurden die drei Summenscores TSS (kombiniert die Domänen „Symptomhäufigkeit“ und „Symptomlast“), CSS (kombiniert den TSS und die Domäne „körperliche Einschränkungen“), und OSS (kombiniert den CSS und die Domänen „soziale Einschränkungen“ und „Lebensqualität“) herangezogen.

Für alle drei Summenscores zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: TSS: 7,60 [3,68; 11,52], p-Wert = 0,0002; CSS: 9,06 [5,46; 12,66], p-Wert < 0,0001; OSS: 9,13 [5,46; 12,80], p-Wert < 0,0001).

Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT bei allen drei KCCQ-Summenscores ist aus klinischer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant. Die HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, bei der die Patient:innen aufgrund der ausgeprägten und variablen Symptomatik unter starken Einschränkungen im alltäglichen Leben und unter psychischen Problemen leiden, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken. Die beobachteten sehr starken Effekte zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT für alle drei KCCQ-Summenscores sind somit als großer therapeutischer Nutzen für HOCM-Patienten:innen zu werten.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen die unter Mavacamten beobachteten Vorteile im Vergleich zur zVT eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

### **Verträglichkeit**

Unter Berücksichtigung der in beiden Studienarmen vorgesehenen HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen zeigte Mavacamten ein

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

gutes Verträglichkeitsprofil. So konnten in der Studie EXPLORER-HCM in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse (UE), d. h. schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI und UE von klinischem Interesse, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch auf Ebene der SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau lässt sich für den Endpunkt Verträglichkeit ein **Zusatznutzen** von Mavacamten gegenüber der zVT **nicht belegen**.

**Subgruppenanalysen**

In der Gesamtschau ergaben sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppenmerkmale. Daher wird der Zusatznutzen von Mavacamten für die gesamte Zielpopulation abgeleitet.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Das Patientenkollektiv der Studie EXPLORER-HCM entspricht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet. Alle Studienteilnehmer:innen wurden im Vereinigten Königreich, in Europa, Israel oder in den USA rekrutiert und behandelt. Die Behandlung der HOCM erfolgte insbesondere mit Arzneimitteln, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen.

Das in der Studie EXPLORER-HCM verwendete Dosierungsschema basierte auf der Verwendung der echokardiographischen Parameter LVOT-Gradient (Wirksamkeit) und LVEF (Verträglichkeit). Zusätzlich wurde in der Studie die Messung der Plasmakonzentration (PK) von Mavacamten durchgeführt.

Dieses Dosierungsschema wurde im Rahmen des Studienprogramms und des europäischen Zulassungsverfahrens von Mavacamten dahingehend weiterentwickelt, dass die Einstellung der Patient:innen für den behandelnden Arzt in der Praxis leichter umzusetzen und zugleich ebenso verträglich ist. Am Ende dieser Entwicklung wurde dementsprechend ein Dosierungsschema in die Fachinformation von Mavacamten aufgenommen, welches die Dosierungseinstellung und -überwachung auf Grundlage der echokardiographischen Parameter LVOT-Gradient und LVEF vorsieht. Dabei entfällt die in der EXPLORER-HCM durchgeführte Messung der PK von Mavacamten.

Im Zuge dessen hat das Komitee für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) der EMA zudem einen intensiven Vergleich beider Dosierungsschemata hinsichtlich ihrer Wirksamkeit angestellt. Als Quintessenz seiner Untersuchung stellte das CHMP abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden kann.

Ferner muss unabhängig vom gewählten Vorgehen und von der Auswahl der Parameter die Verträglichkeit für die Patient:innen garantiert werden. So bestätigt das CHMP der EMA nach seiner Untersuchung sowohl für das Dosierungsschema der Studie EXPLORER-HCM als auch für dessen Weiterentwicklung ohne Verwendung der PK die Sicherstellung der Verträglichkeit.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt. Die Fachinformation empfiehlt für diese Patient:innen eine Startdosis von 2,5 mg Mavacamten einmal täglich und eine maximale Dosis von 5 mg einmal täglich. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patient:innen im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patient:innen im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die HOCM ist eine zumeist genetisch bedingte, chronische und progrediente Herzerkrankung. Klinisch zeigen sich typische schwerwiegende und variable Symptome wie z. B. Belastungsdyspnoe (bei alltäglichen Anforderungen wie beispielsweise ein Stockwerk Treppensteigen) sowie Fatigue und Angina pectoris, die sich mit fortschreitender Erkrankung verschlechtern können. Die damit einhergehende eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit führt zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität und bestimmt maßgeblich den hohen physischen und psychischen Leidensdruck der betroffenen Patient:innen.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM zeigte sich ein umfassendes und konsistentes Bild, das über sämtliche Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte hinweg und unabhängig von der Operationalisierung ausschließlich Vorteile und Verbesserungen für HOCM-Patient:innen im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm beschreibt. Dabei wurden sowohl objektive Merkmale aus standardisierten Untersuchungsroutinen als auch subjektive Einschätzungen der Patient:innen zu ihrer Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Die dargelegte Evidenz der deutlichen Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT lässt sich in folgende Schwerpunkte zusammenfassen:

- Die Patient:innen profitierten bedeutsam in Form einer Verbesserung ihrer körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinisch relevantem Ausmaß.
- Zudem konnte eine deutliche Reduktion des LVOT-Gradienten erreicht werden. Zusammen mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte lässt dies den Schluss auf eine potenziell strukturelle Verbesserung des Myokards durch Mavacamten zu, was ebenfalls weit über die Wirksamkeit der zVT hinaus geht.
- Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten konnte durch subjektive und objektive Endpunkte aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gleichermaßen untermauert werden: Der Endpunkt  $pVO_2$ , der den Goldstandard zur Messung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinischen Studien darstellt, der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

maximalen Belastungszeit sowie dem patientenberichteten Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg.

- Es zeigte sich eine ausgeprägte und bislang nicht erreichte Reduktion der Symptomlast für HOCM-Patient:innen. So wurde mit verschiedenen validierten Fragebögen wie dem HCMSQ, dem PGI-S und dem PGI-C sowohl der Therapieeffekt auf die HOCM-spezifische als auch auf die allgemeine Symptomatik nachgewiesen.
- Aus klinischer Perspektive konnte der deutliche Rückgang der Symptomatik mit der starken und statistisch signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse als objektive Beurteilung des Patient:innen dargelegt werden.
- Zudem erreichten 27,4 % der Patient:innen unter Mavacamten sogar eine Beseitigung der Diagnosekriterien der HOCM gemessen anhand des Endpunkts vollständiges Ansprechen.
- Der allgemeine Gesundheitszustand der HOCM-Patient:innen konnte auf Grundlage der EQ-5D-5L VAS in bislang nicht erreichtem Ausmaß verbessert werden.
- Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des KCCQ, zeigte zusätzlich die umfassende Erleichterung hinsichtlich der starken physischen und psychischen Einschränkungen einhergehend mit einer HOCM.
- Die Gesamtschau der patientenberichteten Endpunkte in Kombination mit dem Ergebnis des Endpunkts  $pVO_2$  erfüllen die Kriterien der EMA für einen klinisch relevanten Therapieeffekt.
- Die überlegene Wirksamkeit von Mavacamten geht mit einem guten Verträglichkeitsprofil einher, was in der Studie EXPLORER-HCM trotz zusätzlicher Gabe von Mavacamten zu einer HOCM-Begleittherapie im Behandlungsarm gezeigt werden konnte. Es ergaben sich im Vergleich zum zVT-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sowohl die ausgeprägte Wirksamkeit als auch die gute Verträglichkeit von Mavacamten sind insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen nicht zielgerichteten medikamentösen Therapielandschaft, bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem, zu werten. Nicht zuletzt aufgrund dosislimitierender Nebenwirkungen können mit diesen Arzneimitteln häufig keine therapeutisch wirksamen Dosierungen erzielt werden, woraus sich ein sehr hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen, innovativen und wirksamen Therapieoptionen ergibt.

Zusammenfassend ergibt sich für Mavacamten eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der sich in

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, einer Abschwächung der HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit insgesamt einer für die Patient:innen spürbaren Verbesserung der HOCM-Erkrankung äußert. Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV liegt für Mavacamten zur Behandlung von Patient:innen mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vor.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die HOCM ist eine schwere, meist genetisch bedingte, chronische Herzmuskelerkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris, Fatigue und belastungsinduzierten (Prä-)Synkopen.

Die Patient:innen mit symptomatischer HOCM im Anwendungsgebiet von Mavacamten leiden unter teils schwerwiegenden Symptomen wie progredienter Herzinsuffizienz und haben ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden oder an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Die Behandlung im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes ist auf symptomatische Patient:innen ausgerichtet, die aufgrund der Symptomatik (NYHA-Klasse II–III) unter einer deutlichen Einschränkung ihrer Lebensqualität leiden.

Der Leidensdruck der HOCM-Patient:innen im Anwendungsbiet wird maßgeblich bestimmt durch:

- i. eine **verringerte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit**,
- ii. die **variable und dynamische Symptomatik** der HOCM sowie
- iii. die damit verbundene **Einschränkung der Lebensqualität**.

Die Zielpopulation ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation von 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).“*

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die HOCM ist eine schwere, meist genetisch bedingte, chronische und progrediente Herzmuskelerkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris, Fatigue und belastungsinduzierten (Prä-)Synkopen. Bei HOCM-Patient:innen besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und einen plötzlichen Herztod.

Infolgedessen sind Patient:innen in ihrer körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und dadurch in ihrem alltäglichen Leben stark eingeschränkt. Zudem berichten Patient:innen von erheblichen psychischen Belastungen durch die Erkrankung. Die Summe der physischen und psychischen Einschränkungen führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität.

### **Limitationen bisheriger Therapieoptionen**

Bisher stehen zur Behandlung der HOCM keine zielgerichteten medikamentösen Therapien zur Verfügung. Die relevanten Leitlinien empfehlen übereinstimmend nicht-vasodilatierende Betablocker oder Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ (d. h. Verapamil oder Diltiazem) zur symptomatischen medikamentösen Behandlung.

Bei diesen Behandlungsoptionen können aufgrund von Nebenwirkungen häufig keine therapeutisch wirksamen Dosierungen bei gleichzeitig akzeptabler Verträglichkeit erreicht und damit die Symptomatik nicht ausreichend verbessert werden. Die betroffenen Patient:innen bleiben jedoch auch bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie oft symptomatisch. Speziell für schwer symptomatische HOCM-Patient:innen werden invasive Septumreduktionsverfahren empfohlen: Die Alkoholseptumablation (ASA), die synonym als Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) bezeichnet wird, und die chirurgische Myektomie. Beide Verfahren gehen mit einem hohen Risiko für Komplikationen einher und müssen im Falle der ASA/TASH zudem in ca. 10 % der Fälle wiederholt durchgeführt werden.

Infolgedessen hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zum 24.08.2022 der Durchführung eines Härtefallprogramms gemäß § 2 Abs. 2 der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) zugestimmt. Dies soll Patient:innen bei Erkrankungen Abhilfe schaffen, bei denen ein Risiko für eine schwere Behinderung oder für einen lebensbedrohlichen Zustand gegeben ist und bei denen eine konventionelle Therapie mit zugelassenen oder genehmigten Arzneimitteln nicht zu einer zufriedenstellenden Behandlung führt.

### **Mavacamten ist die erste zielgerichtete medikamentöse Therapie der HOCM**

Mavacamten ist der erste und einzige Wirkstoff aus der Substanzklasse der kardialen Myosin-inhibitoren, der zur Behandlung der HOCM zugelassen ist. Mit Mavacamten steht erstmalig ein Wirkstoff zur Behandlung von HOCM-Patient:innen zur Verfügung, der unmittelbar die krankheitsspezifischen Pathomechanismen der HOCM adressiert.

In der Studie EXPLORER-HCM wurde die Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für das gesamte Spektrum der klinischen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Manifestation der HOCM gezeigt: Eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, eine Abschwächung der HOCM-spezifischen 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 gutem Verträglichkeitsprofil trotz zusätzlicher Gabe zu einer HOCM-Begleittherapie. Zudem kann aufgrund der potenziellen strukturellen Verbesserung des Myokards durch Mavacamten die Krankheitslast der HOCM-Patient:innen stark reduziert werden.

Abgesehen von der Fragestellung des zugrundeliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung konnte bereits an anderer Stelle mittels RCT (Studie VALOR-HCM) nachgewiesen werden, dass mit einer Therapie unter Mavacamten die Notwendigkeit für operative Eingriffe stark reduziert werden kann.

Somit adressiert Mavacamten direkt einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf nach einer zielgerichteten effektiven und verträglichen Behandlungsoption im Anwendungsgebiet HOCM.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	18.921–19.465
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Die Zielpopulation beinhaltet ca. 2 % an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“  CYP2C19 = Cytochrom P450 2C19; HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i></p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Erheblich bis beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)	18.921–19.465
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation beinhaltet ca. 2 % an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“</p> <p>HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; CYP2C19 = Cytochrom P450 2C19</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	25.606,60 €–25.638,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>		

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Propranolol Filmdröge	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	46,02 €– 245,43 €
		Metoprololsuccinat Retardtablette		27,59 €– 61,39 €
		Bisoprolol Filmdröge		25,04 €–100,16 €
Calciumantagonisten				
A	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Verapamil Filmdröge / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	83,06 €– 183,23 €
		Diltiazem Tablette / Retardtablette		236,85 €– 315,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Therapie mit CAMZYOS® ist unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patient:innen mit Kardiomyopathie erfahrenen Arztes / erfahrener Ärztin einzuleiten.

### **Dosierung**

Patient:innen sind für Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die richtige Mavacamten-Dosis zu bestimmen. Patient:innen mit dem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ können eine erhöhte Mavacamten-Exposition (bis zu 3-fach) haben, was im Vergleich zu „normalen Metabolisierern“ zu einem erhöhten Risiko einer systolischen Dysfunktion führen kann.

Wenn die Behandlung vor Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps beginnt, sollten die Patient:innen entsprechend den Dosierungsanweisungen für „langsame Metabolisierer“ behandelt werden, bis der CYP2C19-Phänotyp bestimmt ist.

Der Dosisbereich beträgt 2,5 mg bis 15 mg (entweder 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg). Die Bioäquivalenz zwischen den Stärken wurde in einer am Menschen durchgeführten Bioäquivalenzstudie nicht bestätigt, daher dürfen nicht mehrere Kapseln verwendet werden, um die verschriebene Dosis zu erreichen; es ist eine Kapsel in der entsprechenden Dosisstärke zu verwenden.

### *Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 2,5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Der/die Patient:in sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver untersucht werden.

### *CYP2C19 Metabolisierer Phänotypen „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 15 mg. Der/die Patient:in sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver untersucht werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sollten die Patient:innen alle 12 Wochen untersucht werden. Wenn die LVEF des/der Patient:in bei einem Termin  $< 50\%$  beträgt, ist die Behandlung 4 Wochen lang und so lange zu unterbrechen, bis die LVEF wieder  $\geq 50\%$  beträgt.

***Dosisänderung bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln***

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C19- oder CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind die in der Fachinformation aufgeführten Schritte zu befolgen.

***Anforderung an die Behandlung besonderer Patientengruppen******Ältere Patient:innen***

Für Patient:innen ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung zusätzlich zu Standarddosis und Titrationsplan erforderlich.

***Nierenfunktionsstörung***

Für Patient:innen mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60–89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) bis mäßiger (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung ist keine zusätzliche Dosisanpassung an Standarddosis und Titrationsplan erforderlich. Für Patient:innen mit schwerer (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisempfehlung möglich, da Mavacamten bei Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde.

***Leberfunktionsstörung***

Die Initialdosis von Mavacamten sollte bei allen Patient:innen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) und mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung 2,5 mg betragen, da die Exposition gegenüber Mavacamten wahrscheinlich erhöht ist. Für Patient:innen mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisempfehlung möglich, da Mavacamten bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mavacamten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Mavacamten darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da potenzielle Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp.
- Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Systolische Dysfunktion, die als symptomatische LVEF < 50 % definiert ist***

Mavacamten reduziert die LVEF und kann zu einer Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion führen, die als symptomatische LVEF < 50 % definiert ist. Bei Patient:innen mit einer zwischenzeitlich auftretenden schwerwiegenden Erkrankung wie einer Infektion oder Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern oder einer anderen unkontrollierten Tachyarrhythmie) oder bei Patient:innen, die sich einer größeren Herzoperation unterziehen, besteht ein höheres Risiko für eine systolische Dysfunktion und das Fortschreiten zu einer Herzinsuffizienz. Eine neue oder sich verschlechternde Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Fatigue, Palpitationen, Beinödeme oder ein Anstieg des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NTproBNP) können Anzeichen und Symptome einer systolischen Dysfunktion sein und Anlass zu einer Untersuchung der Herzfunktion geben.

Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung zu messen und anschließend engmaschig zu überwachen. Eine Behandlungsunterbrechung kann erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die LVEF auf einem Wert von  $\geq 50$  % bleibt.

***Risiko für Herzinsuffizienz oder Verlust des Ansprechens auf Mavacamten aufgrund von Wechselwirkungen***

Mavacamten wird überwiegend durch CYP2C19 und in geringerem Maße durch CYP3A4 und bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert; dies kann zu den folgenden Wechselwirkungen führen:

- Der Beginn der Anwendung oder eine Erhöhung der Dosis eines starken oder mittelstarken CYP3A4 Inhibitors oder eines CYP2C19-Inhibitors jeder Stärke kann das Risiko für Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen.
- Die Beendigung der Anwendung oder eine Reduktion der Dosis eines CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitors jeder Stärke kann zu einem Verlust des therapeutischen Ansprechens auf Mavacamten führen.
- Der Beginn der Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors oder eines starken CYP2C19-Induktors kann zu einem Verlust des therapeutischen Ansprechens auf Mavacamten führen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Die Beendigung der Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors oder eines starken CYP2C19-Induktors kann das Risiko für Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen.

Vor und während der Behandlung mit Mavacamten ist das Potenzial für Wechselwirkungen, darunter auch mit rezeptfreien Arzneimitteln (wie Omeprazol oder Esomeprazol), zu berücksichtigen.

- Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist kontraindiziert.
- Eine Dosisanpassung von Mavacamten und/oder eine engmaschige Überwachung können bei Patient:innen erforderlich sein, die eine Behandlung mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C19 oder CYP3A4 sind, beginnen oder abbrechen oder deren Dosis ändern. Eine zwischenzeitliche Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.

***Gleichzeitige Anwendung negativ inotroper Arzneimittel***

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung von Mavacamten mit Disopyramid oder die Anwendung von Mavacamten bei Patient:innen, die Betablocker in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem einnehmen, ist nicht erwiesen. Daher sollten Patient:innen engmaschig überwacht werden, wenn sie gleichzeitig diese Arzneimittel einnehmen.

***Embryofetale Toxizität***

Aufgrund tierexperimenteller Studien besteht der Verdacht, dass Mavacamten bei Verabreichung an Schwangere eine embryofetale Toxizität auslösen kann. Aufgrund von Risiken für den Fetus ist CAMZYOS<sup>®</sup> während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über dieses Risiko für den Fetus informiert werden, es muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Abbruch der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 A, Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Mavacamten (CAMZYOS<sup>®</sup>) zu entnehmen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die beauftragte Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und für Patient:innen werden in Deutschland im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) entsprechend implementiert, um sicherzustellen, dass alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die CAMZYOS<sup>®</sup> verschreiben, Zugang zum Informationspaket für Angehörige von Gesundheitsberufen haben bzw. dass ihnen dieses bereitgestellt wird.

Die Schulungsmaterialien umfassen:

- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Gesundheitsberufe – CAMZYOS<sup>®</sup> (Mavacamten)
- Patientenleitfaden zur sicheren Anwendung – CAMZYOS<sup>®</sup> (Mavacamten)
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung – CAMZYOS<sup>®</sup> (Mavacamten)