

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Mavacamten (CAMZYOS®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 A**

*Behandlung der symptomatischen obstruktiven  
hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III)  
bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 27.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufigkeitsverteilung der Betablocker-Verordnungen zur Behandlung der HOCM in Deutschland basierend auf einer Kassendatenanalyse des WIG2.....	11
Tabelle 3-2: Prozeduren, die eine SRT einschließen, als Aufgreifkriterien für die Kassendatenanalyse.....	28
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der HOCM bei Erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) im Jahr 2019 in Deutschland.....	29
Tabelle 3-4: Entwicklung der Anzahl prävalenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$ Jahre) in Deutschland (Projektion 2024-2028).....	31
Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl inzidenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$ Jahre) in Deutschland (Projektion 2024-2028).....	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	32
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Mavacamten.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	45
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	46
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten, basierend auf den Packungen in Tabelle 3-12.....	51
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	56
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-18: Herleitung der Kosten für eine Myektomie und TASH.....	61
Tabelle 3-19: Änderung der Dosierung von Mavacamten bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln.....	70
Tabelle 3-20: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	79

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 82

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung eines gesunden Herzens (links) im Vergleich zu einem HCM-Herz (rechts).....	17
Abbildung 3-2: Prävalenz der HOCM nach Altersgruppen und Geschlecht .....	29
Abbildung 3-3: Anzahl prävalenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$ Jahre) in der GKV über die Jahre 2011 bis 2019.....	30
Abbildung 3-4: Anzahl inzidenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$ Jahre) in der GKV über die Jahre 2011 bis 2019.....	30
Abbildung 3-5: Einleitung der Behandlung beim Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“.....	67
Abbildung 3-6: Einleitung der Behandlung beim CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“ .....	68
Abbildung 3-7: Erhaltungsphase.....	69
Abbildung 3-8: Unterbrechung der Behandlung bei einem beliebigen klinischen Termin, wenn LVEF < 50 %.....	69

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMHV	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca <sup>2+</sup>	Calcium-Ion
CHMP	Komitee für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Human Medicinal Products</i> )
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CPET	Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung ( <i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i> )
CYP2C19	Cytochrom P450 (CYP) 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 (CYP) 3A4
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Essenzielle schwere Kette
EKG	Elektrokardiographie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FS	Verkürzungsfraction
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HIRD	<i>Health Care Integrated Research Database</i>
HKP	Hartkapsel
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HOCM	Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases and Health related Problems, German Modification</i>
IHM	<i>Interacting Head Motif</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MVD	Mittlere Verweildauer
MyBP-C	Myosinbindendes Protein C
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pVO <sub>2</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
PZN	Pharmazentralnummer
RCL	Regulatorische leichte Ketten
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RG	Bewertungsrelation bei Hauptabteilung
RG	Relativgewicht
RKI	Robert Koch-Institut
SCD	Plötzlicher Herztod ( <i>Sudden Cardiac Death</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SRT	Septumreduktionstherapie
TAB	Tablette (Filmtablette, Retardtablette)
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
WIG2	Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ZEG	Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β-MyHC	β-Isoform der schweren Kette des Myosins

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Mavacamten wurde am 26.06.2023 für das folgende Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation zugelassen:

*„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) [1].“*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) [2]:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der zVT des G-BA.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Die zVT benannte der G-BA in einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), das am 12.08.2021 unter der Vorgangsnummer 2021-B-179 stattfand [2]. In der Niederschrift erläutert der G-BA die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommenden Wirkstoffe wie folgt [2]:

*„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)“.*

Die relevanten Leitlinien empfehlen eine medikamentöse symptomatische Behandlung der HOCM-, u. a. bestehend aus Betablockern, Diltiazem und Verapamil und nach Maßgabe der behandelnden Ärzt:innen [3].

Wie durch den G-BA festgestellt, besitzt lediglich Propranolol (PUREN) eine Zulassung im Anwendungsgebiet HOCM [4].

Propranolol wurde bereits in den 1960er Jahren entwickelt und ist der älteste Vertreter der Substanzklasse der Betablocker. Propranolol bindet als nicht-selektiver Betablocker sowohl  $\beta_1$ - als auch  $\beta_2$ -Rezeptoren [5].

Die bei der Behandlung der HOCM erwünschte kardiale Wirkung erfolgt jedoch durch die Blockade der  $\beta_1$ -Rezeptoren, die insbesondere in einer Reduktion der Herzfrequenz resultiert. Die  $\beta_2$ -Blockade ist dagegen für mögliche unerwünschte Wirkungen wie z. B. Bronchokonstriktion oder Hypoglykämieeigung verantwortlich [5].

Infolgedessen wurden nach Einführung von Propranolol im weiteren Verlauf spezifische,  $\beta_1$ -selektive (kardioselektive) Betablocker wie z. B. die beiden als Standardbetablocker genutzten Wirkstoffe Bisoprolol und Metoprolol entwickelt, deren Anwendung nach heutigem Therapiestandard in der Kardiologie einer Propranolol-Behandlung vorzuziehen ist. Beide Betablocker

besitzen jedoch für die Behandlung der HOCM formal keine Zulassung und werden daher in zulassungsüberschreitender Anwendung bei der HOCM regelhaft eingesetzt.

Die Hauptanwendungsgebiete von Propranolol liegen inzwischen in Therapiegebieten außerhalb der kardiovaskulären Medizin – etwa in der Migräneprophylaxe [6] – der Behandlung eines essenziellen Tremors [7] oder in der Behandlung seltener Erkrankungen, wie bspw. des infantilen Hämangioms [8]. In der kardiovaskulären Medizin wird Propranolol trotz seiner o. g. Zulassung aufgrund der erläuterten nachteiligen, nicht-selektiven Wirkung nur noch selten verwendet.

Eine Kassendatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) und des Zentrums für Epidemiologie und Gesundheitsforschung (ZEG Berlin) ergab, dass Propranolol zur Behandlung der HOCM in Deutschland einen Verordnungsanteil von lediglich 0,8 % besitzt (siehe Tabelle 3-1). Die Methodik der WIG2-Analyse zur Bestimmung Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Tabelle 3-1: Häufigkeitsverteilung der Betablocker-Verordnungen zur Behandlung der HOCM in Deutschland basierend auf einer Kassendatenanalyse des WIG2

<b>Betablocker</b>	<b>Anteil [%]<sup>a</sup></b>
Bisoprolol	32,9
Metoprolol	28,2
Nebivolol	5,3
Carvedilol	2,9
Sotalol	1,1
Propranolol	0,8
Atenolol	0,4
Celiprolol	0,1
a. Basierend auf einer Kassendatenanalyse des WIG2 mit 1.141 HOCM-Patient:innen (siehe Abschnitt 3.2.3)	

Insgesamt umfasst die vom G-BA festgelegte zVT somit alle Substanzen, die im Anwendungsgebiet der HOCM nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Anwendung kommen können. Die zulassungsüberschreitende Anwendung kardioselektiver Betablocker wie z. B. Metoprolol und Bisoprolol bildet dabei eine essenzielle Therapiealternative und wird in der Praxis einer Propranolol-Behandlung regelhaft vorgezogen. Dem entsprechend wurde auch in der Studie EXPLORER-HCM die HOCM-Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe durchgeführt. Basierend auf dieser Studie wurde bei der Bewertung des medizinischen Nutzens von Mavacamten durch die EMA neben Propranolol auch die zulassungsüberschreitende Anwendung der moderneren Betablocker als sachgerecht eingestuft und akzeptiert [9].

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 [10].

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 Prüfer: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 Prüfer: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, Abschnitt 4.3.1.2).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend, ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT fand statt [2].

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet von Mavacamten wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Die Angaben zur zVT entstammen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA am 12.08.2021 [2]. Informationen zur HOCM-Begleittherapie in der Studie EXPLORER-HCM wurden der zugehörigen Publikation und dem Studienbericht entnommen [11, 12].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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.
3. 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.
4. Puren Pharma GmbH Co. K.G. (2019): Propranolol PUREN; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pathak A, Mrabeti S (2021):  $\beta$ -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*; 17:337-48.
6. Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P (2022): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0571\\_S1\\_Therapie-der-Migraeneattacke-Propylaxe-der-Migraene\\_2023-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0571_S1_Therapie-der-Migraeneattacke-Propylaxe-der-Migraene_2023-01.pdf).
7. G. Deuschl G. PS (2022): Tremor, S2k-Leitlinie. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/tremor>.
8. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH) (2020): S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-1001\\_S2k\\_Infantile-Haemangiome-Saeuglinge-Kleinkinder\\_2020-12-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-1001_S2k_Infantile-Haemangiome-Saeuglinge-Kleinkinder_2020-12-verlaengert.pdf).
9. European Medicines Agency (EMA) (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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. 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>.
11. Olivotto 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.
12. MyoKardia Inc. (2020): Mavacamten Clinical Study Report MYK-461-005 (EXPLORER-HCM).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie (HOCM)

##### *Definition*

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine chronische, progrediente Herzmuskelerkrankung. Die HCM ist charakterisiert durch eine Hypertrophie der linksventrikulären Wand ( $\geq 15$  mm bzw.  $\geq 13$  mm bei positiver Familienanamnese) und entwickelt sich ohne hämodynamisch bedingte Ursachen (Hypertonie, Klappenerkrankungen) oder Vorliegen einer systemischen Erkrankung [1, 2].

Die Hypertrophie, die entweder konzentrisch alle Teile des linken Ventrikels betrifft, oder asymmetrisch auf verschiedene Regionen beschränkt ist, verursacht eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) [3].

Funktionell ist die hier relevante **obstruktive** Form der HCM (**HOCM**) von der nicht-obstruktiven Form (HNCM) abzugrenzen. Bei der HOCM besteht eine LVOT-Obstruktion mit einem mittels Echokardiographie bestätigten Spitzengradienten von  $\geq 30$  mmHg [1, 4, 5].

##### *Symptomatik und Verlauf der HOCM*

Der Krankheitsverlauf der HOCM reicht von eher milden Verlaufsformen mit wenigen unspezifischen Symptomen, wie z. B. Dyspnoe und Fatigue, bis hin zu sehr schweren Verläufen mit fortschreitender Herzinsuffizienz, Schlaganfällen und einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod (*sudden cardiac death*, SCD). Mit fortschreitender Erkrankung können Symptome wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und belastungsinduzierte (Prä-)Synkopen auftreten. 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 [3, 6] sowie
- iii. die damit verbundene **Einschränkung der Lebensqualität**.

Die LVOT-Obstruktion, die diastolische Dysfunktion und die beeinträchtigte myokardiale Energiegewinnung beeinträchtigen zusammen die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der HOCM-Patient:innen [3, 6].

Selbst bei nachweisbarer und beobachteter Symptomatik haben sich HOCM-Patient:innen vor Therapiebeginn häufig an ihre eingeschränkte körperliche Belastbarkeit adaptiert, indem sie körperlich belastende Situationen gezielt vermeiden. Eine differenzierte Anamnese hinsichtlich des Auftretens klinischer Symptome ist deshalb zwingend erforderlich [7].

Zudem sind die Symptome der HOCM typischerweise variabel und dynamisch, was die Patient:innen durch die fehlende Verlässlichkeit auf die eigene körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit deutlich beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigung äußert sich bereits in alltäglichen Situationen, sodass die Erkrankung in der Regel viele Lebensbereiche betrifft und mit einer allgegenwärtigen Einschränkung einhergeht. So berichten betroffene Patient:innen, dass die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und die progrediente Symptomatik sie auch psychisch erheblich belastet, was sich in Angstzuständen, Depressionen und sozialen Problemen äußert [8, 9].

Die Gesamtheit aus physischer und psychischer Belastung führen schlussendlich zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität [10-12].

Infolgedessen sind die deutliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die Milderung der Symptome und damit die Verbesserung der Lebensqualität die maßgeblichen Therapieziele bei der Behandlung von HOCM-Patient:innen [4].

### ***Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz und infektiöse Endokarditiden***

Die jährliche Letalität bei HOCM-Patient:innen insgesamt beträgt ca. 2–5 %. Symptomatische Patient:innen haben eine deutlich schlechtere Prognose, und zwar insbesondere, wenn sie zusätzlich an einer Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern leiden [13-16].

Paroxysmales oder chronisches Vorhofflimmern betrifft ca. 25 % aller HOCM-Patient:innen. Insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse kommt es in Folge zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität [15, 17, 18].

Die Ursache einer chronischen, pharmakorefraktären Herzinsuffizienz ist bei 90 % aller Patient:innen eine LVOT-Obstruktion. Diese geht häufig mit einer pulmonalen Hypertonie sowie einem fehlenden Anstieg des Schlagvolumens bei körperlicher Belastung einher. Eine progrediente Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion wird bei 5 % aller HOCM-Patient:innen festgestellt [5].

Die schwerwiegendste Komplikation der HCM insgesamt und auch der HOCM ist der plötzliche Herztod (SCD). Durch Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) konnte die Sterblichkeit aufgrund eines SCD auf unter 1 % gesenkt werden [19]. Der SCD betrifft zumeist jüngere, asymptomatische Patient:innen und tritt vorwiegend während oder nach starker körperlicher Belastung auf. So ist die HCM die häufigste Ursache für den plötzlichen Tod von Sportler:innen [20].

HOCM-Patient:innen haben zudem ein erhöhtes Risiko für infektiöse Endokarditiden, die insbesondere das vordere Mitralsegel und/oder das Septum betreffen [21].

### ***Genetische Ursachen***

Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen (ca. 55 %) mit einer klinischen HCM-Diagnose sind Mutationen in Genen nachweisbar, die Sarkomerproteine kodieren. Die HCM wird autosomal dominant vererbt [16].

Die Penetranz der Erkrankung ist bei jungen Patient:innen unvollständig, steigt jedoch mit zunehmendem Alter an. Ab dem 60. Lebensjahr weisen drei Viertel aller Patient:innen mit einer pathogenen HCM-Mutation einen pathologischen Phänotyp auf [16, 22].

Bei 5–10 % der erwachsenen HCM-Patient:innen sind andere genetische Faktoren, wie z. B. angeborene metabolische und neuromuskuläre Erkrankungen, Chromosomenanomalien und genetische Syndrome ursächlich für die HCM. Bei ca. 25–30 % der HCM-Patient:innen bleibt die auslösende Mutation bzw. die Ursachen der HCM unbekannt [1].

Die identifizierten HCM-assoziierten Mutationen betreffen Gene, die Sarkomerproteine kodieren. Die Mutationen bewirken die vermehrte Querbrückenbildung zwischen den Motorproteinen Aktin und Myosin. In Folge kommt es zu einer exzessiven Hyperkontraktilität und einer verminderten Relaxation des Herzmuskels [3, 23] (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die häufigsten Mutationen betreffen das *MYCBP3*-Gen, das für das kardiale myosinbindende Protein C (MyBP-C) kodiert (57 % aller HCM-Patient:innen) bzw. das *MYH7*-Gen, das für die  $\beta$ -Isoform der schweren Kette des Myosins ( $\beta$ -MyHC) kodiert (32 % aller HCM-Patient:innen) [16].

### ***Pathogenese und Pathophysiologie***

#### ***Hypertrophie und Myokardfibrose***

Die HCM zeichnet sich durch einen charakteristischen morphologischen und histologischen Phänotyp aus. So weist das Myokardgewebe bei beiden HCM-Formen eine ausgeprägte Hypertrophie auf. Die genetische Heterogenität der Erkrankung beeinflusst maßgeblich die Variabilität des morphologischen Phänotyps hinsichtlich des Ausmaßes und Verteilungsmuster der linksventrikulären Hypertrophie (siehe Abbildung 3-1) [16, 22].

Das Auftreten der Hypertrophie ist altersabhängig. Typischerweise manifestiert sich der HCM-Typ zwischen der 1. und 6. Lebensdekade. Es wird angenommen, dass etwa die Hälfte aller

Patient:innen mit pathogenen HCM-Mutationen in der dritten Lebensdekade eine relevante linksventrikuläre Hypertrophie ( $\geq 15$  mm) aufweist [3].

Histologisch sind eine Fehlanordnung (*Disarray*) der Myozyten, eine variabel ausgeprägte Bindegewebsanordnung (Fibrosierung) sowie eine damit einhergehende erhöhte Ventrikel-Steifigkeit (verminderte *Compliance*) und gestörte ventrikuläre Relaxation charakteristische Merkmale der phänotypischen Ausprägungen sowohl bei der HOCM als auch bei der HNCM [3, 22].

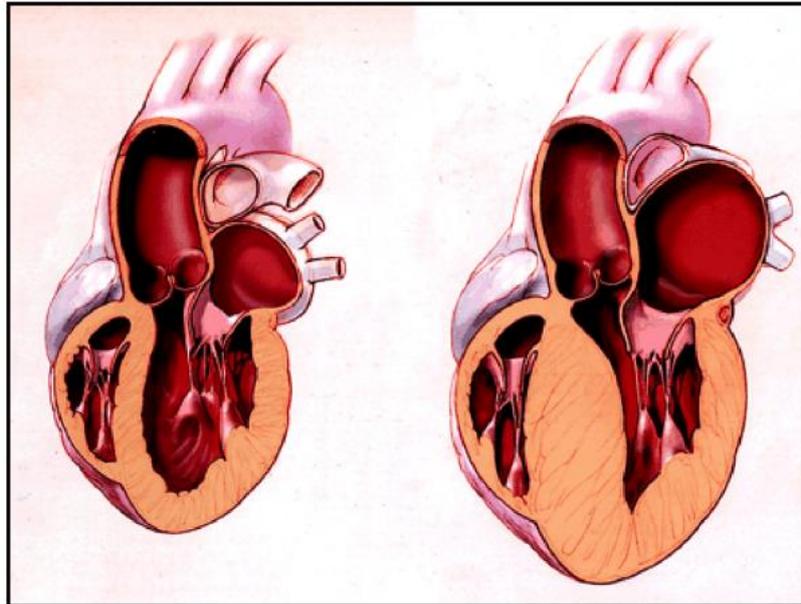


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung eines gesunden Herzens (links) im Vergleich zu einem HCM-Herz (rechts) Quelle: [24]

Im Vergleich zum gesunden Herzen zeigt sich beim von HCM-betroffenen Herzen eine deutliche Verdickung der Muskulatur der linken Herzkammer (Hypertrophie).

#### *LVOT-Obstruktion*

Die morphologischen und histologischen Charakteristika der HOCM beeinträchtigen die linksventrikuläre Funktion. Anders als bei der HNCM liegt bei der überwiegenden Mehrzahl der HOCM-Patient:innen eine Hypertrophie des subaortalen Septums vor, die den Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die Aorta während der Systole behindert. Das hypertrophe subaortale Septum ragt krankhaft in den Ausflusstrakt des linken Ventrikels hinein und bedingt zusammen mit der systolischen anterioren Vorwärtsbewegung (SAM) des Mitralklappenapparates eine LVOT-Obstruktion. Dadurch kann eine sekundäre funktionelle Mitralklappeninsuffizienz auftreten.

Die LVOT-Obstruktion resultiert in einem Anstieg des linksventrikulären systolischen Drucks. Der erhöhte erforderliche Kraftaufwand während der Systole führt zu einer zunehmenden Hypertrophie des linken Ventrikels, die mit einer eingeschränkten Koronarversorgung mit Ischämie einhergeht [3]. Diese kann Angina-pectoris-Beschwerden verursachen und im

Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden myokardialen Fibrose führen, die wiederum die diastolische und systolische Funktion beeinträchtigt.

Der Schweregrad der LVOT-Obstruktion ist abhängig von der HOCM-bedingten Verminderung des ventrikulären Volumens. Die HOCM-bedingte Erhöhung der myokardialen Kontraktilität sowie die herabgesetzte Vor- und Nachlast reduzieren das ventrikuläre Volumen und die Hypertrophie verstärkt sich [25]. Die gemessenen systolischen Druckgradienten können von Patient:in zu Patient:in variieren. So lässt sich bei der Hälfte aller HOCM-Patient:innen die LVOT-Obstruktion schon unter Ruhebedingungen nachweisen, während bei den übrigen Patient:innen eine latente Obstruktion vorliegt und ein systolischer Druckgradient erst durch einen Provokationstest (z. B. Valsalva-Manöver) nachgewiesen werden kann. Ebenso verstärken weitere klinische Einflussfaktoren, wie z. B. ein akuter Volumenverlust (Blutung, Diarrhö), Alkoholkonsum und sogar grundlegende alltägliche Faktoren wie die Nahrungsaufnahme die Obstruktion [26]. Eine LVOT-Obstruktion kann sich zudem im Verlauf der Erkrankung entwickeln bzw. verschlechtern [27].

#### *Diastolische Dysfunktion*

Bei Patient:innen mit HOCM prägt sich eine diastolische Dysfunktion in Abhängigkeit des Ausmaßes der Myokardfibrosierung und der damit einhergehenden Steifigkeit des Ventrikels aus. Dadurch kommt es zu einer eingeschränkten Füllung des Ventrikels, einem erhöhten linksatrialen und ventrikulären enddiastolischen Druck sowie Drucksteigerungen in den Lungenvenen und Lungenkapillaren. In Folge leiden die Patient:innen unter einer verminderten körperlichen Belastbarkeit und beispielsweise Dyspnoe [3].

#### *Herzrhythmusstörungen*

Weiterhin kann es aufgrund der beschriebenen myokardialen Veränderungen bei beiden Formen der HCM zu einer Störung der elektromagnetischen Kopplung im Ventrikel und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen kommen, wodurch das Risiko für einen plötzlichen Herztod stark steigt [28].

#### *Diagnose*

Die wichtigsten Verfahren zur Diagnose der HOCM sind:

- Elektrokardiogramm (EKG)
- Echokardiographie und
- kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT).

Außerdem kommen in der klinischen HOCM-Diagnostik eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung und eine genetische Untersuchung zum Einsatz [1, 4].

#### *12-Kanal-EKG*

Das 12-Kanal-Standard-EKG gibt Hinweise zur regionalen Verteilung der Hypertrophie und myokardialen Fibrose. Ein unauffälliges EKG schließt die Erkrankung nicht aus, gilt aber als

prognostisch günstiges Zeichen [29-31]. Die Durchführung eines Langzeit-EKG wird zur initialen klinischen Beurteilung zum Nachweis von atrialen und ventrikulären Arrhythmien empfohlen und dient der Abschätzung des Risikos für einen plötzlichen Herztod und für einen Schlaganfall [1].

#### *Dopplerechokardiographie*

Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie kann die Hypertrophie einschließlich ihrer Lokalisation sowie die LVOT-Obstruktion nachgewiesen und damit eine eindeutige HOCM-Diagnose gestellt werden. Eine HCM-Diagnose liegt bei einer Wanddicke des linken Ventrikels von  $\geq 15$  mm (bzw. 13 mm bei positiver Familienanamnese) vor.

Eine Quantifizierung der Obstruktion ist dopplerechokardiographisch über die erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeiten im LVOT bzw. des dadurch entstehenden Druckgradienten nachweisbar. Je nach gemessenem Gradienten können zwei Formen der Obstruktion unterschieden werden:

- i. Obstruktion mit einem LVOT-Gradienten  $\geq 30$  mmHg in Ruhe,
- ii. Obstruktion mit einem LVOT-Gradienten  $< 30$  mmHg in Ruhe, der nach einem Provokationsmanöver auf  $\geq 30$  mmHg ansteigt.

Ein Provokationstest mittels Valsalva-Manöver oder körperliche Belastung ist daher für die Diagnosestellung obligat [4].

Des Weiteren lässt sich mittels Dopplerechokardiographie das HOCM-typische SAM-Phänomen der Mitralklappe und die damit verbundene Mitralklappeninsuffizienz feststellen. Die umfassende dopplerechokardiographische Beurteilung der diastolischen Funktion dient der Beurteilung der Symptome und der Ausprägung der HOCM. Als Parameter für die systolische Funktion sind die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die Verkürzungsfaktion (FS) typischerweise normal oder erhöht [1, 4, 30].

#### *Kardiale Magnetresonanztomographie*

Eine cMRT mit *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) kann eingesetzt werden, um eine Myokardfibrose und Narbenbildung zu erkennen und zu quantifizieren und wird zur Diagnosesicherung empfohlen [1, 4, 30].

#### *Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung*

Bei HOCM-Patient:innen soll die körperliche Belastbarkeit mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung überprüft werden [30]. Diese wird standardmäßig in der klinischen Evaluation durch die aktuelle europäische und US-amerikanische Leitlinie empfohlen und dient neben der Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit der Differenzialdiagnostik, der Erstellung eines Risikoprofils für einen plötzlichen Herztod sowie der Evaluation des Therapieerfolgs [1, 4].

Ein direktes und reproduzierbares Maß für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, das im Rahmen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung erhoben wird, ist die maximale Sauerstoffaufnahme ( $pVO_2$ ) [32, 33].

Der Parameter  $pVO_2$  ist bereits bei gesunden Menschen – etwa in der Sportmedizin – ein etablierter und langfristig bewährter Indikator für die Veränderung der Leistungsfähigkeit eines Menschen [34]. 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 [20]. 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 [2]. Die gemessene Effektgröße sollte dabei laut EMA klinisch relevant sein und mit patientenberichteten Endpunkten übereinstimmen.

#### *Genetische Untersuchung*

Die Erstellung eines Stammbaumes über 3 bis 4 Generationen hilft bei der Bestätigung einer genetisch bedingten HCM und identifiziert Fälle von SCD in der Familie. Eine genetische Untersuchung wird bei Verwandten ersten Grades empfohlen und bei Patient:innen, die die diagnostischen Kriterien einer HCM erfüllen [1, 30].

#### **Einteilung nach NYHA-Klassen**

Zur Einteilung des Schweregrades einer HOCM wird die funktionelle Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA) verwendet [35]. Hierbei handelt es sich um ein etabliertes Klassifikationsschema zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz und weitere Herzerkrankungen [36]. Mit Hilfe der NYHA-Klasse teilen die Prüfärzt:innen die körperliche Leistungsfähigkeit und Symptombelastung der Patienten in vier Stadien (I–IV) ein, wobei für das Anwendungsgebiet von Mavacamten die Stadien II–III relevant sind:

- NYHA I (asymptomatisch): Herzerkrankung ohne körperliche Limitationen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
- NYHA II (leicht): Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA III (mittelschwer): Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

- NYHA IV (schwer): Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

### **Fazit zum Krankheitsbild**

Zusammenfassend ist die HOCM eine zumeist genetisch bedingte, chronisch-progrediente Herzerkrankung. Unspezifische Symptome, wie z. B. Belastungsdyspnoe, Fatigue und Brustschmerzen, erschweren die Diagnosestellung. 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. Eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, psychosoziale Einschränkungen und eine verminderte Lebensqualität führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Patient:innen.

### **Charakterisierung der Zielpopulation von Mavacamten**

Die Zielpopulation ergibt sich aus Fachinformation von Mavacamten (CAMZYOS®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet [37]:

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

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Bisherige Therapie der HOCM**

Mavacamten ist die erste zielgerichtete medikamentöse Therapie zur Behandlung der HOCM. In Abwesenheit verlässlicher RCT-Daten empfehlen die relevanten Leitlinien übereinstimmend nicht-vasodilatierende Betablocker oder Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ (d. h. Verapamil oder Diltiazem) zur symptomatischen medikamentösen Behandlung [1, 4].

### ***Nicht-vasodilatierende Betablocker***

Die Behandlung einer symptomatischen HOCM sollte mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker mit einer individuell eingestellten Dosis begonnen werden. Es werden keine speziellen nicht-vasodilatierenden Betablocker bevorzugt empfohlen. Demzufolge kommt auch im deutschen Versorgungsalltag eine Bandbreite verschiedener nicht-vasodilatierender Betablocker zum Einsatz, unter anderem Bisoprolol, Metoprolol und Propranolol [38].

### ***Calciumantagonisten vom nicht Dihydropyridin Typ***

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von nicht-vasodilatierenden Betablockern wird der Einsatz von Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ (d. h. Verapamil oder Diltiazem) empfohlen, deren Dosierung ebenfalls individuell einzustellen sind.

### ***Disopyramid***

Der in den relevanten Leitlinien ebenfalls empfohlene Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht verfügbar.

### ***Septumreduktionstherapien***

Für HOCM-Patient:innen, die trotz einer optimalen und maximal tolerierbaren medikamentösen Therapie mit einem nicht-vasodilatierenden Betablocker bzw. Verapamil oder Diltiazem symptomatisch bleiben (NYHA III–IV), einen LVOT-Gradienten von  $\geq 50$  mmHg haben und/oder wiederholte Synkopen, wird eine invasive Therapie der Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt empfohlen. Als Septumreduktionstherapie (SRT) stehen zwei Verfahren zur Verfügung: mittels chirurgischer Myektomie oder transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH). Bei der Myektomie wird das hypertrophe Myokardgewebe in einem operativen Eingriff chirurgisch abgetragen. Bei der TASH erfolgt die selektive Injektion 95 %-igen Ethanol in einen Septalast, infolgedessen die Hypertrophie des Myokardgewebes mittels Erzeugung einer selektiven Narbe des Septums reduziert werden soll [38].

Beide SRT-Verfahren zielen somit auf eine Reduktion des hypertrophen Myokardgewebes ab. Der zugrundeliegende Pathomechanismus, welcher ursächlich für die HOCM bzw. die Hypertrophie ist, bleibt jedoch unverändert bestehen. Infolgedessen lässt sich durch Anwendung einer invasiven SRT die Symptomatik häufig nicht kompensieren [39].

Sowohl mit der Myektomie als auch mit der TASH kann nur bei ausreichender Expertise eine effektive Reduktion des LVOT-Gradienten erzielt werden. Bei der Auswahl des invasiven Verfahrens sollte beachtet werden, dass dies regelhaft mit einer bedeutsamen Veränderung der betroffenen Gewebestruktur des Herzmuskels einhergeht und sich der hämodynamische Erfolg (Reduktion des LVOT-Gradienten und Verdünnung des Herzmuskels) bei der Septumablation im Gegensatz zur operativen Myektomie häufig erst nach 3–12 Monaten einstellt. Grund für die Verzögerung ist die verzögert einsetzende Narbenbildung im abladierten Bereich [26].

### ***Kardioverter-Defibrillator***

Zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes als Komplikation der HOCM kommt die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) in Frage. Die Implantation eines ICD ist speziell für Patientengruppen mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod vorgesehen. Zu dieser Hochrisikogruppe zählen Patient:innen, die einen Kammerflimmer-bedingten plötzlichen Herztod überlebt haben, oder eine spontan anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit hämodynamischer Relevanz erlitten haben. Bei allen anderen Patient:innen erfolgt eine individuelle Risikoabschätzung.

Eine Schrittmacher-Therapie zur Reduktion der LVOT-Obstruktion wird aufgrund des nicht eindeutigen Nutzen-Risiko-Profiles nicht standardmäßig empfohlen [1, 4].

### **Limitationen bisheriger Therapieoptionen**

#### ***Kein zielgerichteter Therapieansatz***

Auch mehr als 50 Jahre nach dem ersten beschriebenen HCM-Fall wurden erst etwa 2.000 Patient:innen in klinischen Studien zur Wirksamkeit medikamentöser Therapien eingeschlossen. Diese Studien sind zumeist kleine, nicht-randomisierte Studien mit Wirkstoffen, die ursprünglich für andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickelt wurden und nicht den Pathomechanismus der HCM adressieren [40].

Vor Zulassung und Markteinführung von Mavacamten existierten keine zielgerichteten medikamentösen Therapien zur Behandlung der HOCM. Die in den aktuellen Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapien (nicht-vasodilatierende Betablockern sowie Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ, d. h. Verapamil und Diltiazem) zielen allein auf eine Linderung der Symptome ab [4]. Trotz bestmöglicher Therapieeinstellung mit Betablockern oder Calciumantagonisten bleiben jedoch die Patient:innen oft symptomatisch.

#### ***Dosislimitierende Nebenwirkungen und Kontraindikationen***

Aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen können mit nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem zudem häufig keine therapeutisch wirksamen Dosierungen erreicht werden [41].

Nicht-vasodilatierende Betablocker schränken zudem die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der Patient:innen ein, indem sie den Anstieg der Herzfrequenz bei körperlicher Belastung begrenzen. Weiterhin bestehen eine ganze Reihe von Kontraindikationen, die den Einsatz weiter limitieren. So sind nicht-vasodilatierende Betablocker u. a. kontraindiziert bei Patient:innen mit AV-Block II. und III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom (bestimmte monotopen Herzrhythmusstörungen, die ihren Ursprung im Sinusknoten haben), symptomatischer Bradykardie oder schwerem Asthma [42, 43].

Verapamil und Diltiazem sind insbesondere bei Patient:innen mit hohen LVOT-Gradienten ( $\geq 100$  mmHg) unter engmaschiger Überwachung anzuwenden, da die periphere Vasodilatation die negativ inotrope Wirkung überwiegen kann, sodass der LVOT-Gradient weiter zunimmt. Auch eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder Sinusbradykardie sprechen gegen den Einsatz von Verapamil und Diltiazem [1, 4].

Des Weiteren ist der zeitgleiche Einsatz von nicht-vasodilatierenden Betablockern und Verapamil oder Diltiazem nicht empfohlen, da es zu bedeutsamen Bradykardien kommen kann [42, 43].

***Limitationen invasiver Verfahren und notwendige Expertise der Operateur:innen***

Für einige Patient:innen, die bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie weiterhin schwer symptomatisch sind, stehen unter bestimmten Voraussetzungen die invasiven SRT-Verfahren TASH oder eine chirurgische Myektomie zur Verfügung [1, 4]:

1. Um für eine TASH in Frage zu kommen, muss bei den Patient:innen eine geeignete Koronarmorphologie vorliegen, weshalb das Verfahren nicht für alle symptomatischen HOCM-Patient:innen in Frage kommt [44]. Weiterhin stellt sich die septale Gefäßversorgung nach einer TASH als sehr variabel dar, weshalb mehrfache Wiederholungen des Verfahrens notwendig sein können [45].
2. Eine septale Myektomie soll gemäß Leitlinien nur bei Patient:innen angestrebt werden, die einen zusätzlichen kardiochirurgischen Eingriff benötigen (z. B. eine Klappenoperation oder Myokardrevaskularisation). Generell wird die chirurgische Myektomie in Europa seltener eingesetzt als im außereuropäischen Raum [29].

Beide invasiven SRT-Verfahren gehen jedoch mit einigen Limitationen einher:

- Sie sind nur bei einer limitierten Anzahl an Patient:innen durchführbar.
- Sie zielen auf eine Reduktion des hypertrophen Myokardgewebes ab. Der für die HOCM bzw. die Hypertrophie ursächliche Pathomechanismus bleibt jedoch unverändert bestehen. Infolgedessen lässt sich durch Anwendung einer invasiven SRT die Symptomatik nicht immer kompensieren [39].
- Sie gehen als invasive Verfahren mit einem Risiko für Komplikationen einher. Dazu gehören AV-Block III, Asystolie, Kammerflimmern und Koronardissektion. Zudem kann ein vorübergehender AV-Block die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators notwendig machen [1, 4].
- Nur bei ausreichender Expertise der Operateur:innen bzw. des Krankenhauses kann eine effektive Reduktion des LVOT-Gradienten erzielt werden.
- Bei der Auswahl eines invasiven Verfahrens sollte berücksichtigt werden, dass sich der hämodynamische Erfolg (Reduktion des LVOT-Gradienten und Verdünnung des Herzmuskels) bei der Septumablation im Gegensatz zur operativen Myektomie häufig erst nach 3–12 Monaten einstellt. Grund für die Verzögerung ist die verzögert einsetzende Narbenbildung im abladierten Bereich [26].
- Für HOCM-Patient:innen, die aufgrund ihrer Symptomatik generell unter Angstzuständen leiden [46], kann ein invasives SRT-Verfahren eine weitere psychische Belastung bedeuten [47].

Auch bei dem o. g. invasiven Verfahren der Implantation eines Kardioverter-Defibrillators sollte jedoch der effektive Nutzen gegen das Risiko für Komplikationen abgewogen werden.

Zu den postoperativen Komplikationen zählen u. a. Pneumothorax, Perikarderguss, Taschenhämatome, tiefe Venenthrombosen der oberen Extremitäten und Infektionen [48]. Das unangemessene elektrische Auslösen des ICD stellt trotz modernster Programmierung eine der häufigsten Komplikationen dar und ist insbesondere bei HCM-Patient:innen mit vorausgehender TASH problematisch [19, 49].

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

Mavacamten ist ein neuer, oral anzuwendender, selektiver, allosterischer, reversibler kardialer Myosin-Inhibitor und der erste zugelassene Wirkstoff dieser Substanzklasse. Darüber hinaus ist Mavacamten die erste und bisher einzige zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der HOCM.

Das am 24.08.2022 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Mavacamten untermauert das Fehlen adäquater Therapieoptionen für Patient:innen mit HOCM.

So liegt gemäß § 2 Abs. 2 der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) ein Härtefall im Sinne der Verordnung vor, wenn [50]:

- Patient:innen an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder **lebensbedrohlich** ist und
- diese Patient:innen **nicht mit einem Arzneimittel zufriedenstellend behandelt** werden können, das zum Inverkehrbringen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes genehmigt oder **zugelassen** ist.

Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf nach zielgerichteten Therapien zur Behandlung der HCM und damit auch der HOCM wurde auch durch das Komitee für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) bestätigt [2].

### **Fazit zum therapeutischen Bedarf**

Zusammenfassend fehlte bisher eine zielgerichtete wirksame medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patient:innen mit HOCM. Das Fehlen adäquater Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Mavacamten wurde vom BfArM wie auch vom CHMP bestätigt. Die wenigen verfügbaren medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten mit nicht-vasodilatierenden Beta-blockern, Verapamil oder Diltiazem, können lediglich zur Symptomlinderung eingesetzt werden, wobei ihr Einsatz zudem durch Kontraindikationen und Nebenwirkungen limitiert ist. Die Patient:innen bleiben trotz bestmöglich eingestellter Therapie häufig symptomatisch. Somit besteht ein sehr hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen medikamentösen Therapien zur Behandlung der HOCM, die – neben der unkomplizierten oralen Verabreichungsform folgende positiven Auswirkungen auf den/die Patient:in und das Krankheitsgeschehen haben:

- eine unmittelbare Adressierung des krankheitsspezifischen Pathomechanismus der HOCM,
- eine Verbesserung der Symptomatik sowie körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen und
- ein bei guter Wirksamkeit gutes Verträglichkeitsprofil.

### **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 (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1). 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 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-Patienten stark reduziert werden (siehe Modul 4).

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

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die HOCM ist eine chronisch-progrediente Herzmuskelerkrankung.

Die Datenlage zu epidemiologischen Kennzahlen der HOCM ist äußerst limitiert. Zur Identifikation geeigneter Quellen zu Prävalenz und Inzidenz der HOCM in Deutschland wurde

zunächst eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Quellen mit verlässlichen Angaben sowohl zur Prävalenz als auch zur Inzidenz der HOCM bei Erwachsenen in Deutschland wurden allerdings nicht identifiziert. Es konnte lediglich eine Quelle identifiziert werden, die Angaben zur Prävalenz der HCM insgesamt in Deutschland macht. In deren Publikation von *Husser et al.* 2018 wird für die Gesamtbevölkerung in Deutschland eine Prävalenzrate für die HCM von 7,3/10.000 Personen beschrieben [51].

Für die Bestimmung der Prävalenz und der Inzidenz der Gesamterkrankung HOCM in Deutschland im folgenden Abschnitt und die Herleitung der Zielpopulation von Mavacamten (siehe Abschnitt 3.2.4) hat BMS daher eine Analyse von GKV-Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) beauftragt. Für die Eingrenzung auf symptomatische Patient:innen mit NYHA-Klasse II–III, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Mavacamten, wurden ergänzend Angaben aus der Publikation von *Lu et al.* aus dem Jahr 2018 [52] herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.6).

## **Kassendatenanalyse**

### ***Datenbasis***

Die Analyse wurde durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) und das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung (ZEG Berlin) durchgeführt [13].

Der Analyse liegen die zum Zeitpunkt der Durchführung aktuellen verfügbaren anonymisierten Daten der Forschungsdatenbank des WIG2 aus den Jahren 2011 bis 2019 zugrunde.

Die WIG2-Datenbank umfasst anonymisierte, longitudinale Daten von rund 4,5 Mio. Versicherten gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland (Zeitraum: 01.01.2010 bis 31.12.2019). Für Versorgungsforschungsprojekte wird eine Stichprobe dieser Datenbank verwendet, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist [13].

### ***Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der HOCM***

Die Stichprobe für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der HOCM beruht – dem Anwendungsgebiet von Mavacamten entsprechend – auf Erwachsenen, die zum Indexdatum mindestens 18 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Das Indexdatum war definiert als das Anfangsdatum des Quartals, in dem der/die Patient:in die Aufgreifkriterien für die HOCM erfüllte [13].

Neben Stammdaten zu Alter und Geschlecht der Patient:innen wurden Angaben zur Diagnose gemäß der *International Classification of Diseases and Health related Problems, German Modification* (ICD-10-GM) herangezogen, um die Inzidenz und Prävalenz der HOCM zu bestimmen. Im jeweiligen Jahr gingen alle durchgehend versicherten Patient:innen und alle gesicherten ambulanten und stationären Haupt- und Nebendiagnosen in die Analyse ein.

Eine HOCM-Diagnose war über die folgenden ICD-10-Codes definiert:

- I42.1 (Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie)
- I42.2 (Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie) und/oder I42.9 (Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet) und mindestens eine Prozedur, die eine SRT einschließt (siehe Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2: Prozeduren, die eine SRT einschließen, als Aufgreifkriterien für die Kassendatenanalyse

OPS-Code	Operation / Prozedur
8-837.70	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Flüssigkeiten
8-837.71	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Partikeln oder Metallspiralen
8-837.72	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit ablösbaren Ballons
8-837.73	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung Mit Schirmen
8-837.7x	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung Sonstige
5-354.03	Subvalvuläre muskuläre Resektion
8-837.70	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Flüssigkeiten
OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel; SRT = Septumreduktionstherapie	

Aus diesen Angaben lässt sich die Prävalenz der HOCM ableiten. Um als inzident zu gelten, mussten die Patient:innen im Jahr vor der HOCM-Diagnose durchgehend beobachtbar sein und durften in diesem Zeitraum die Aufgreifkriterien für die HOCM nicht erfüllen.

Die so ermittelten Fallzahlen wurden auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands sowie auf die GKV-Versicherten in Deutschland hochgerechnet. Die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten erfolgte gewichtet nach Alter und Geschlecht basierend auf der Statistik über Versicherte des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) [53]. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung erfolgte auf Basis der Angaben zum Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes [54].

### ***Ergebnisse zu Prävalenz und Inzidenz der HOCM***

Aus der Kassendatenanalyse ergibt sich für 2019 eine **Prävalenz** von **36.760** an HOCM erkrankten Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) in der Gesamtbevölkerung Deutschlands bzw. **32.529** an HOCM erkrankten erwachsenen GKV-Versicherten (siehe Tabelle 3-3).

Die **Inzidenz** der HOCM im Jahr 2019 wurde mit **8.061** neu mit HOCM-diagnostizierten Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands bzw. **7.133** neu mit HOCM diagnostizierten erwachsenen GKV-Versicherten ermittelt (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der HOCM bei Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) im Jahr 2019 in Deutschland

	Rate WIG2 (1/10.000) <sup>a</sup>	Gesamtbevölkerung in Deutschland	GKV-Versicherte
<b>Populationsgröße 2019</b>		<b>69.488.809<sup>b</sup></b>	<b>61.490.754<sup>b</sup></b>
Prävalenz	5,29	36.760	32.529
Inzidenz	1,16	8.061	7.133

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

a. Quelle: WIG2-Analyse [13]

b. Bevölkerungsstand 2019 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes [54]

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Kassendatenanalyse basierend auf der WIG2-Datenbank ergab eine mit dem Alter ansteigende Prävalenz und Inzidenz der HOCM [13]. Männer waren mit Ausnahme der Altersgruppe der über 80-Jährigen etwas häufiger betroffen als Frauen (siehe Abbildung 3-2).

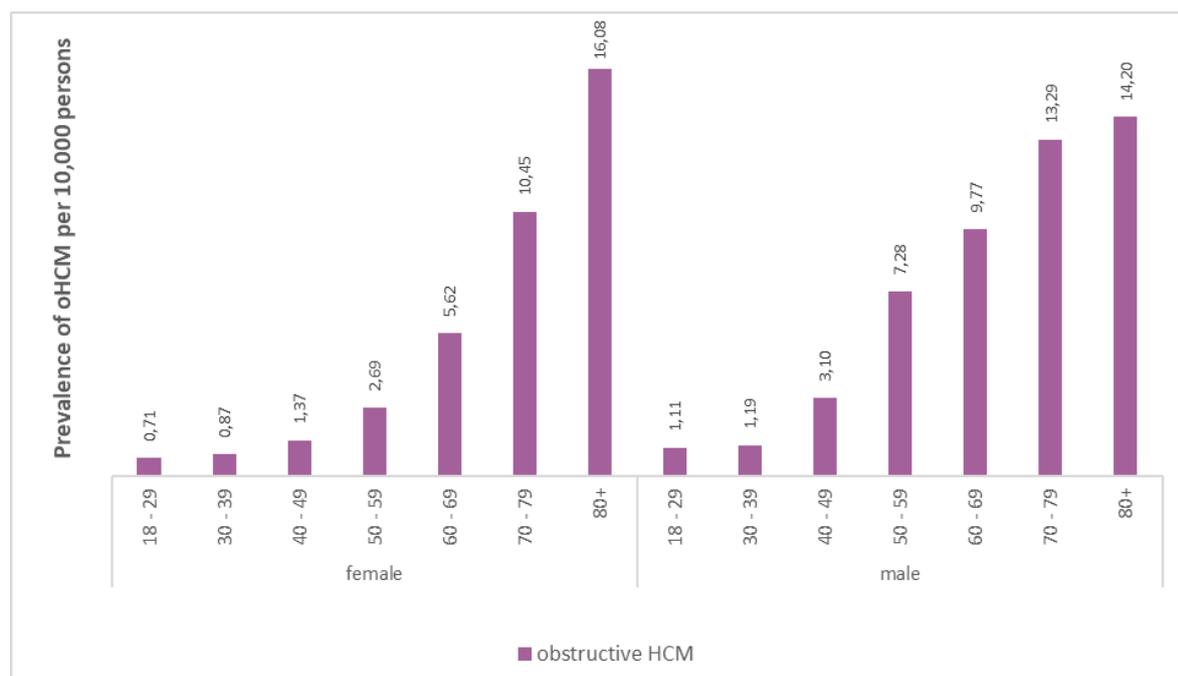


Abbildung 3-2: Prävalenz der HOCM nach Altersgruppen und Geschlecht Angaben pro 10.000 GKV-Versicherte im Jahr 2019. Quelle: WIG2-Analyse [13]

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Auf Basis der Kassendatenanalyse war über die Analysejahre 2011 bis 2019 ein stetiger, leichter Anstieg der Prävalenz (siehe Abbildung 3-3) und der Inzidenz der HOCM (siehe Abbildung 3-4) zu verzeichnen [13].

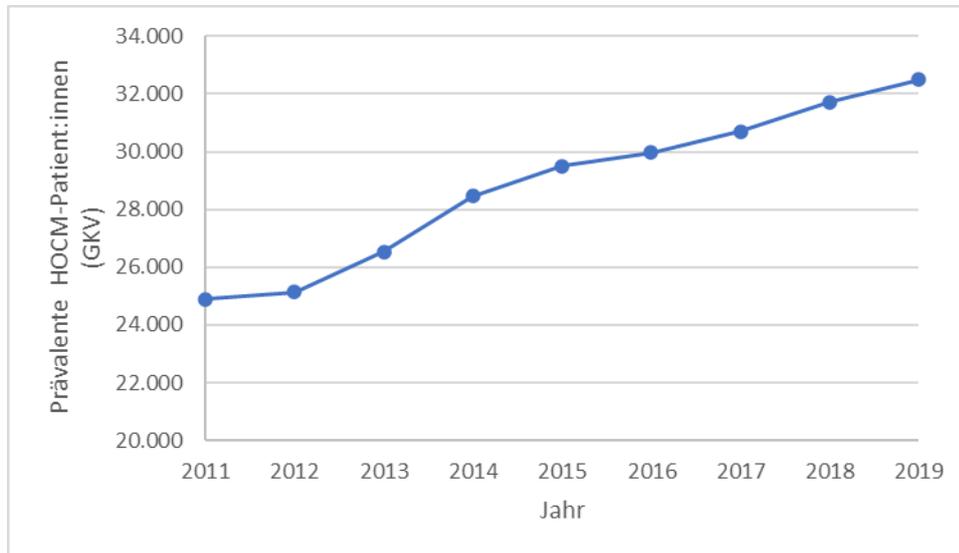


Abbildung 3-3: Anzahl prävalenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) in der GKV über die Jahre 2011 bis 2019 Quelle: WIG2-Analyse [13]

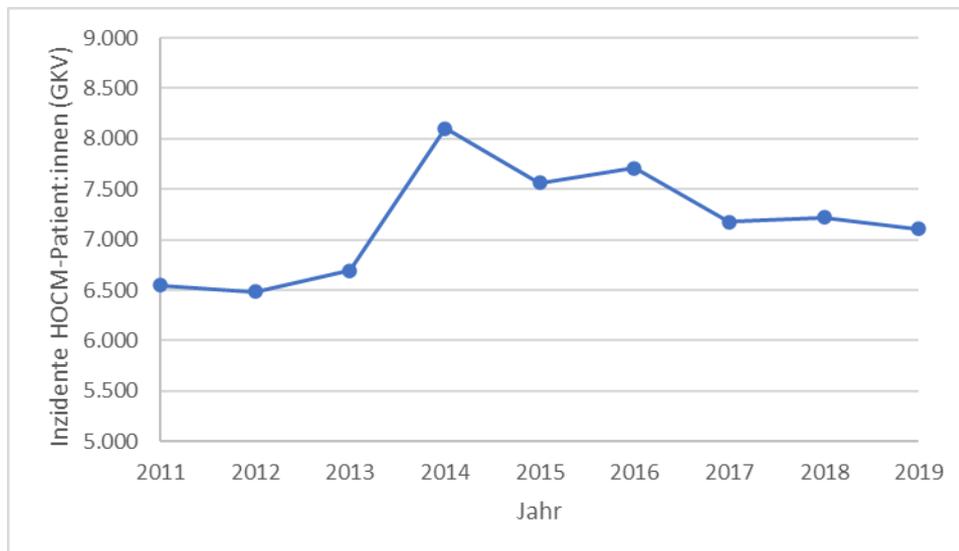


Abbildung 3-4: Anzahl inzidenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) in der GKV über die Jahre 2011 bis 2019 Quelle: WIG2-Analyse [13]

Unter der Annahme, dass sich diese Entwicklung in den kommenden 5 Jahren in ähnlicher Weise fortsetzt, wurden die Prävalenz und die Inzidenz für die Jahre 2024 bis 2028 projiziert (siehe Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Tabelle 3-4: Entwicklung der Anzahl prävalenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) in Deutschland (Projektion 2024-2028)

Jahr	Prävalenzrate (1/10.000) (Projektion WIG2) <sup>a</sup>	Gesamtbevölkerung in Deutschland	GKV-Versicherte
<b>Populationsgröße 2019</b>		<b>69.488.809<sup>b</sup></b>	<b>61.490.754<sup>a</sup></b>
2024	6,01	41.763	36.956
2025	6,14	42.666	37.755
2026	6,28	43.639	38.616
2027	6,41	44.542	39.416
2028	6,55	45.515	40.276

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

a. Quelle: WIG2-Analyse [13]

b. Bevölkerungsstand 2019 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes [54]

Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl inzidenter HOCM-Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) in Deutschland (Projektion 2024-2028)

Jahr	Inzidenzrate (1/10.000) (Projektion WIG2) <sup>a</sup>	Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>a</sup>	GKV-Versicherte <sup>a</sup>
<b>Populationsgröße 2019</b>		<b>69.488.809<sup>a</sup></b>	<b>61.490.754<sup>b</sup></b>
2024	1,26	8.722	7.718
2025	1,26	8.763	7.755
2026	1,27	8.805	7.792
2027	1,27	8.847	7.828
2028	1,28	8.888	7.865

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

a. Quelle: WIG2-Analyse [13]

b. Bevölkerungsstand 2019 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes [54]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die*

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV - Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de))

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a, b</sup>
Mavacamten (CAMZYOS®)	21.401–21.979	18.921–19.465
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a. Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 %-KI nach Clopper und Pearson. b. Die Zielpopulation beinhaltet ca. 2 % an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ [55, 56].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

### Herleitung der Zielpopulation von Mavacamten

Mavacamten wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen (NYHA-Klasse II–III) HOCM [37].

Da die HOCM eine chronische Erkrankung ist, kommen alle prävalenten Patient:innen grundsätzlich für eine Therapie mit Mavacamten in Frage. Daher wurde der Berechnung der Zielpopulation die in Abschnitt 3.2.3 anhand der Kassendatenanalyse bestimmte Prävalenz der HOCM zugrunde gelegt. Angaben zum Anteil der symptomatischen Patient:innen mit NYHA-Klasse II–III wurden der Publikation von Lu et al. aus dem Jahr 2018 entnommen [52].

Die Angabe der Unsicherheit erfolgte in jedem Schritt auf Basis des 95 %-KI nach Clopper und Pearson:

Untere Grenze:  $BETA.INV(\alpha \div 2; k; n - k + 1) \times n$

Obere Grenze:  $BETA.INV(1 - \alpha \div 2; k + 1; n - k) \times n$

Dabei war  $\alpha = 0,05$ ;  $k$  = der Punktschätzer für die Anzahl prävalenter HOCM-Patient:innen;  $n$  = Anzahl Erwachsener in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 (69.488.809) [54] bzw. Anzahl erwachsener GKV-Versicherter im Jahr 2019 (61.490.754) [13].

**Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit HOCM in Deutschland**

Im ersten Schritt wurden, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, alle erwachsenen Versicherten der WIG2-Datenbank eingeschlossen, die im Jahr 2019 durchgängig in der GKV versichert waren und bei denen mindestens eine der folgenden gesicherten ambulanten oder stationären Diagnosen kodiert wurde:

- I42.1 (Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) oder
- I42.2 (Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie) und/oder I42.9 und mindestens ein OPS-Code, der eine SRT einschließt (siehe Tabelle 3-3).

Für das Jahr 2019 ergibt sich eine Anzahl von **36.760** prävalenten Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) mit HOCM in der Gesamtbevölkerung in Deutschland bzw. **32.529** prävalenten erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland (siehe Tabelle 3-7).

**Schritt 2: HOCM-Patient:innen mit NYHA Klasse II–III**

Die NYHA-Klasse der Patient:innen wurde in der WIG2-Datenbank nicht dokumentiert, da kein eigener ICD-10-Code für die NYHA-Klasse existiert. Daher wurde für den Anteil der Patient:innen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III) die Publikation von *Lu et al.* aus dem Jahr 2018 als bestverfügbare Evidenz herangezogen [52]. Diese prospektive Studie basiert auf Daten von 705 Erwachsenen mit HNCM, labiler HCM oder HOCM, die zwischen 2005 und 2015 in das HCM-Register des Johns-Hopkins-Krankenhauses in den USA eingeschlossen wurden. Insgesamt wiesen 136 (**59 %**) der 230 eingeschlossenen HOCM-Patient:innen eine NYHA-Klasse II–III auf.

Angewendet auf die Prävalenz aus Schritt 1 ergibt sich somit eine Anzahl von **21.688** Patient:innen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III) als Zielpopulation von Mavacamten. Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von **19.192** GKV-Versicherten.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Mavacamten

#	Analyseschritt	Gesamtbevölkerung in Deutschland <sup>a</sup>	GKV-Versicherte <sup>a</sup>
1	Prävalente Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit HOCM (2019) [13]	36.760 [36.385; 37.137]	32.529 [32.176; 32.884]
2	Erwachsene mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III (59 %) [52]	21.688 [21.401; 21.979]	19.192 [18.921; 19.465]

HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = *New York Heart Association*; KI = Konfidenzintervall  
a. Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 %-KI nach Clopper und Pearson

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets,

auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV <sup>a</sup>
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Beträchtlich bis erheblich	18.921–19.465
HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>			
a. Die Zielpopulation beinhaltet ca. 2 % an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ [55, 56].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der beträchtliche bis erhebliche Zusatznutzen für Mavacamten wird für die gesamte Zielpopulation von Mavacamten abgeleitet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4). Die Herleitung der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien *Gute Praxis Sekundärdatenanalyse* und *Guter Epidemiologischer Praxis* sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Um Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und Behandlung der HOCM zu erhalten, wurde eine strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherche durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichtserstattung, wie z.B. das RKI ([www.rki.de](http://www.rki.de)) wurden auf relevante Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zur HOCM recherchiert. Es wurden keine deutschen Leitlinien identifiziert, weshalb die aktuelle amerikanische Leitlinie des *American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines* (AHA/ACC) aus dem Jahr 2020 und die europäische Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) aus dem Jahr 2014 als hochwertige evidenzbasierte Quellen für Angaben zur Versorgung der HOCM in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 herangezogen wurde.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4**

Gegenwärtig existieren keine gesicherten epidemiologischen Kennzahlen für die HOCM bei Erwachsenen in Deutschland. Aus diesem Grund wurde zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der HOCM in Deutschland und der anschließenden Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Mavacamten eine strukturierte Internetrecherche in allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichtserstattung in Deutschland durchgeführt.

Da im Rahmen dieser strukturierten Internetrecherche keine geeigneten epidemiologischen Kennzahlen identifiziert werden konnten, wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von HOCM in Deutschland mit folgenden Suchbegriffen in der Datenbank MEDLINE in PubMed durchgeführt:

*(prevalence OR incidence) AND (HCM OR HOCM OR OHCM OR obstructive hypertrophic cardiomyopathy)*

Es konnte eine Publikation mit Angaben zur Prävalenz zur HCM insgesamt in Deutschland identifiziert werden. Bei dem relevanten Treffer handelt es sich um die Publikation von *Husser et al.* aus dem Jahr 2018 [51].

Um Angaben zum Anteil an HOCM-Patient:innen mit NYHA-Klasse II–III zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE in PubMed mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

*HOCM [Title/Abstract] OR OHCM [Title/Abstract] OR obstructive hypertrophic cardiomyopathy [Title/Abstract]*

Bei der Suche wurden die Publikationen von *Lu et al.* 2018 [52], *Desai et al.* 2018 [57] und *Ommen et al.* 2015 [58] identifiziert.

Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland zum Stichtag 31.12.2019 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011.

Die Berechnungsschritte für die Herleitung der Zielpopulation sind zur besseren Nachvollziehbarkeit als Excel-Modell hinterlegt [59].

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.25**

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wurden Tabelle 3-6 sowie insbesondere dem Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 des vorliegenden Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Elliott PM, Anastakis 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.
2. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf).
3. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*; 121(7):749-70.

4. 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.
5. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS (2018): Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*; 6(5):353-63.
6. Sequeira V, Bertero E, Maack C (2019): Energetic drain driving hypertrophic cardiomyopathy. *FEBS Lett*; 593(13):1616-26.
7. Koljaja-Batzner A. PB, Seggewiß H. (2018): Die hypertrophe Kardiomyopathie - häufig und nicht erkannt. *täglich praxis* 60:210-24.
8. Hu HL, Chen H, Zhu CY, Yue X, Wang HW, Qian G, et al. (2021): Association Between Depression and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*; 10(8):e019071.
9. Lampert R, Salberg L, Burg M (2010): Emotional stress triggers symptoms in hypertrophic cardiomyopathy: a survey of the Hypertrophic Cardiomyopathy Association. *Pacing Clin Electrophysiol*; 33(9):1047-53.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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
14. Maron MS, Olivotto 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.
15. Roberts R, Sigwart U (2005): Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*; 112(2):293-6.
16. 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.
17. Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, Agrawal S, Agarwal M, Nazir T, et al. (2019): Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev*; 24(2):189-97.
18. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM (2014): Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*; 100(6):465-72.
19. Trivedi A, Knight BP (2016): ICD Therapy for Primary Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*; 5(3):188-96.

20. 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.
21. Morgan-Hughes G, Motwani J (2002): Mitral valve endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: case report and literature review. *Heart*; 87(6):e8.
22. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, et al. (2020): Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation*; 141(17):1371-83.
23. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C (2012): Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*; 60(8):705-15.
24. Nishimura RA, Ommen SR, Tajik AJ (2003): Cardiology patient page. Hypertrophic cardiomyopathy: a patient perspective. *Circulation*; 108(19):e133-5.
25. Aguiar Rosa S, Rocha Lopes L, Fiarresga A, Ferreira RC, Mota Carmo M (2021): Coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: Pathophysiology, assessment, and clinical impact. *Microcirculation*; 28(1):e12656.
26. Batzner AS, HJ., Borisov KV., Seggewiß H., (2019): Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Myektomie und perkutane Septumablation als Optionen bei Therapieresistenz *Deutsches Ärzteblatt*; Jg. 116, Heft 4
27. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. (2006): Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*; 114(21):2232-9.
28. Ariga R. TE, Manohar SG., Mahoma M., Raman B., Piechnik SK., Francis JM., Robosib MD., Neubauer S., Watkins H., (2019): Identification of Myocardial Disarray in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Ventricular Arrhythmias. *J Am coll Cardiol* 73(20):2493-2502.doi:10.1016/j.jacc.2019.02.065
29. Maron BJ (2001): The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*; 6(4):277-9.
30. Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L (2011): The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*; 108(13):209-15.
31. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR (2009): Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*; 54(3):229-33.
32. Huff CM, Turer AT, Wang A (2013): Correlations between physician-perceived functional status, patient-perceived health status, and cardiopulmonary exercise results in hypertrophic cardiomyopathy. *Qual Life Res*; 22(3):647-52.
33. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. (2012): Modest increase in peak VO<sub>2</sub> is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*; 5(5):579-85.
34. Friedmann-Bette B (2011): Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*; Jahrgang 62, Nr.1
35. The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994): Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. In: 9th ed Little BCB, Mass: 1994. pp. 253–256.
36. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019 ): Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz. [Zugriff: 12.05.2021]. URL:

- <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
37. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  38. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Her- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) (2014): ESC Pocket Guidelines - Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie. [Zugriff: 26.06.2023]. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/33\\_2014\\_pocket\\_leitlinien\\_hypertrophe\\_kardiomyopathie.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/33_2014_pocket_leitlinien_hypertrophe_kardiomyopathie.pdf).
  39. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, Wells S, Udelson JE, Wessler BS, et al. (2019): Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*; 12(7):e007673.
  40. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I (2012): Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J*; 33(14):1724-33.
  41. Papadakis M, Basu J, Sharma S (2020): Mavacamten: treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*; 396(10253):736-7.
  42. RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica SpA (2001): Beloc-Zok®; Fachinformation. Stand: 2001 [Zugriff: 27.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  43. 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>.
  44. Arevalos V, Rodriguez-Arias JJ, Brugaletta S, Micari A, Costa F, Freixa X, et al. (2021): Alcohol Septal Ablation: An Option on the Rise in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Clin Med*; 10(11)
  45. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H (2018): Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 72(24):3087-94.
  46. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C (2008): Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med*; 10(2):117-20.
  47. Serber ER, Sears SF, Nielsen CD, Spencer WH, 3rd, Smith KM (2007): Depression, anxiety, and quality of life in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy three months after alcohol septal ablation. *Am J Cardiol*; 100(10):1592-7.
  48. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. (2009): Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*; 95(9):709-14.
  49. Primo J, Geelen P, Brugada J, Filho AL, Mont L, Wellens F, et al. (1998): Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*; 31(5):1081-5.
  50. 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>.
  51. Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, et al. (2018): Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. *PLoS One*; 13(5):e0196612.

52. Lu DY, Pozios I, Haileselassie B, Ventoulis I, Liu H, Sorensen LL, et al. (2018): Clinical Outcomes in Patients With Nonobstructive, Labile, and Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*; 7(5)
53. Bundesgesundheitsministerium (BMG) (2019): Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres). [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
54. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
55. Pisanu C, Welander NZ, Rukh G, Schiöth HB, Mwinyi J (2021): Association between migraine prevalence, treatment with proton-pump inhibitors and CYP2C19 phenotypes in UK Biobank. *Biomed Pharmacother*; 143:112234.
56. Hashemizadeh Z, Malek-Hosseini SA, Badiie P (2018): Prevalence of CYP2C19 Genetic Polymorphism among Normal People and Patients with Hepatic Diseases. *Int J Organ Transplant Med*; 9(1):27-33.
57. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, Masri A, Wazni O, Kanj M, et al. (2018): Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 156(2):750-9 e3.
58. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. (2005): Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 46(3):470-6.
59. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Herleitung der Zielpopulation für Mavacamten basierend auf der Analyse der WIG2-Datenbank.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	kontinuierlich: 1x täglich oral 1 HKP à 2,5 mg bis 15 mg	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
Propranolol Filmtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 10 mg bis 4x täglich oral 1 TAB à 40 mg	365	1
Metoprololsuccinat Retardtablette		kontinuierlich: 1x täglich oral 1 TAB à 47,5 mg bis 1x täglich oral 1 TAB à 190 mg	365	1
Bisoprolol Filmtablette		kontinuierlich: 1x täglich oral 1 TAB à 5 mg bis 1x täglich oral 1 TAB à 20 mg	365	1
Calciumantagonisten				
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 40 mg bis 2x täglich oral 1 TAB à 240 mg	365	1
Diltiazem Tablette / Retardtablette		kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 60 mg bis 4x täglich oral 1 TAB à 90 mg	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
HKP = Hartkapsel, HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association; TAB = Tablette (Filmtablette, Retardtablette)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Mavacamten (CAMZYOS®)***

Laut Fachinformation von CAMZYOS® wird Mavacamten angewendet bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen HOCM (NYHA-Klasse II–III) [1].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist die HOCM eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Da die Fachinformationen von Mavacamten und den Therapieoptionen der zVT keine maximale Behandlungsdauer angeben, wird beim Behandlungsmodus von einer Dauertherapie mit kontinuierlicher Gabe ausgegangen. Die Dosierung von Mavacamten ist patientenindividuell und variiert für Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotypen „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“ von 2,5 mg einmal täglich bis 15 mg einmal täglich, oral verabreicht. Daraus ergibt sich eine Gabe pro Behandlungstag und 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr [1].

Im Versorgungskontext in Deutschland ist von einem Anteil an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ von etwa 2 % auszugehen [2, 3]. Die empfohlene Anfangsdosis für Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ beträgt einmal täglich 2,5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Somit ist ebenfalls von 365 Behandlungstagen auszugehen [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zVT wurde vom G-BA eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Einsatz von nicht-vasodilatierenden Betablockern (z. B. Propranolol, Bisoprolol, Metoprolol) und Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) bestimmt. Für die Kostendarstellung wird bei der zVT ebenfalls von einer kontinuierlichen Dauertherapie mit 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen.

#### ***Propranolol***

Zur Quantifizierung der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird für die Dosierung von Propranolol auf die Fachinformation von Propranolol PUREN abgestellt [4], das einzige Propranolol-Präparat mit einer Zulassung für HOCM laut Fachinformation. Demnach variiert die Dosierung von 10 mg dreimal täglich bis 40 mg viermal täglich, oral verabreicht. Daraus ergeben sich zwischen 3 bis 4 Gaben pro Behandlungstag.

#### ***Metoprololsuccinat***

Da Metoprolol im Anwendungsgebiet HOCM nicht zugelassen ist, wird für die Dosierung von Metoprolol im Sinne der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ auf die „Vergleichstabelle: Betablocker“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker verwiesen [5]. Die Dosierung variiert von 47,5 mg einmal täglich bis 190 mg einmal täglich, oral verabreicht. Demnach findet eine Gabe pro Behandlungstag statt.

**Bisoprolol**

Da Bisoprolol im Anwendungsgebiet HOCM nicht zugelassen ist, wird für die Dosierung von Bisoprolol auf die „Vergleichstabelle: Betablocker“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker abgestellt [5].

Die Dosierung variiert von 5 mg einmal täglich bis 20 mg einmal täglich, oral verabreicht. Es findet eine Gabe pro Behandlungstag statt.

**Verapamil**

Da Verapamil im Anwendungsgebiet HOCM nicht zugelassen ist, wird zur Quantifizierung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die in der aktuellen ESC-Leitlinie empfohlene Dosierungsspanne von Verapamil herangezogen [6].

Die Dosierungsspanne von Verapamil reicht von 40 mg dreimal täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von 480 mg, oral verabreicht. Zur Bestimmung der erforderlichen Stückelung zum Erreichen der Tageshöchstdosis wird die deutsche Fachinformation herangezogen [7], die im Falle einer Tagesdosis von 480 mg eine Stückelung von 240 mg zweimal täglich, oral verabreicht, vorsieht. Daraus ergeben sich 2 bis 3 Gaben pro Behandlungstag.

**Diltiazem**

Da Diltiazem im Anwendungsgebiet HOCM über keine Zulassung verfügt, wird zur Quantifizierung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die Dosierung von Diltiazem die ESC-Leitlinie herangezogen [6].

Die Dosierungsspanne von Diltiazem reicht von 60 mg dreimal täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von 360 mg, oral verabreicht. Da die erforderliche Stückelung zur Erreichung der Tageshöchstdosis nicht angegeben ist, wird auch bei Diltiazem die deutsche Fachinformation herangezogen, die im Falle einer Tagesdosis von 360 mg eine Stückelung von 90 mg viermal täglich vorsieht, und zwar oral verabreicht. Die Gabe von 180 mg zweimal täglich zur Erreichung einer Tagesdosis von 360 mg wird in der Fachinformation nicht empfohlen, und zwar mit dem Hinweis auf andere zur Verfügung stehende Dosisstärken [8]. Daraus ergeben sich für Diltiazem 3 bis 4 Gaben pro Behandlungstag.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA- Klasse II–III)	kontinuierlich: 1x täglich oral 1 HKP à 2,5 mg bis 15 mg	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>			
Nicht-vasodilatierende Betablocker			
Propranolol Filmdröge	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA- Klasse II–III)	kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 10 mg bis 4x täglich oral 1 TAB à 40 mg	365
Metoprololsuccinat Retardröge		kontinuierlich: 1x täglich oral 1 TAB à 47,5 mg bis 1x täglich oral 1 TAB à 190 mg	365
Bisoprolol Filmdröge		kontinuierlich: 1x täglich oral 1 TAB à 5 mg bis 1x täglich oral 1 TAB à 20 mg	365
Calciumantagonisten			
Verapamil Filmdröge / Retardröge	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA- Klasse II–III)	kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 40 mg bis 2x täglich oral 1 TAB à 240 mg	365
Diltiazem Tablette / Retardröge		kontinuierlich: 3x täglich oral 1 TAB à 60 mg bis 4x täglich oral 1 TAB à 90 mg	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
HKP = Hartkapsel; HOCM = Obstructive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association; TAB = Tablette (Filmdröge, Retardröge)			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	365	2,5 mg oder 5 mg oder 10 mg oder 15 mg	912,5 mg–5.475 mg (365 Hartkapseln)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
Propranolol Filmtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	365	10 mg bis 40 mg	10.950 mg–58.400 mg (273,75 Tabletten à 40 mg bis 1.460 Tabletten à 40 mg)
Metoprololsuccinat Retardtablette		365	47,5 mg bis 190 mg	17.337,5 mg–69.350 mg (182,5 Tabletten à 95 mg bis 365 Tabletten à 190 mg)
Bisoprolol Filmtablette		365	5 mg oder 10 mg oder 20 mg	1.825 mg – 7.300 mg (182,5 Tabletten à 10 mg bis 730 Tabletten à 10 mg)
Calciumantagonisten				
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	365	40 mg bis 240 mg	43.800 mg–175.200 mg (547,5 Tabletten à 80 mg bis 730 Tabletten à 240 mg)
Diltiazem Tablette / Retardtablette		365	60 mg oder 90 mg	65.700 mg–131.400 mg (1095 Tabletten à 60 mg bis 1460 Tabletten à 90 mg)
HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Mavacamten (CAMZYOS®)***

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, ist die Dosierung von Mavacamten patientenindividuell. Aus diesem Grund wird für den Jahresverbrauch eine Spanne angegeben. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich je nach Dosierung für Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotypen „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“ ein Jahresverbrauch von 912,5 mg–5.475 mg Mavacamten in Form von 365 Tabletten à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg [1].

Für Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ ergibt sich ein Jahresverbrauch von 912,5 mg–1.825 mg Mavacamten in Form von 365 Tabletten à 2,5 mg oder 5 mg [1]. Der Jahresverbrauch ist von der oben genannten Spanne umfasst.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zVT wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt unter Einsatz von nicht-vasodilatierenden Betablockern (z. B. Propranolol, Bisoprolol, Metoprolol) und Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem). Für die Kostendarstellung wird bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls von einer kontinuierlichen Dauertherapie mit 365 Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr ausgegangen. Dies folgt aus den Fachinformationen von Propranolol [4], Metoprololsuccinat [9], Bisoprolol [10], Verapamil [7] und Diltiazem [8], denen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist.

#### ***Propranolol***

Zur Bestimmung des Jahresverbrauchs von Propranolol wird wie bereits in Abschnitt 3.3.1 auf die Fachinformation von Propranolol PUREN abgestellt [4]. Demnach variiert die Dosierung von 10 mg dreimal täglich bis 40 mg viermal täglich, oral verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 10.950 mg bis 58.400 mg. Die untere Spanne von 10 mg dreimal täglich kann durch die Teilung der 40-mg-Wirkstärke in vier dosisgleiche Teile à 10 mg ausgedrückt werden, was zu einem Verbrauch von 273,75 Tabletten à 40 mg führt. Die obere Spanne entspricht 1.460 Tabletten à 40 mg.

#### ***Metoprololsuccinat***

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, kann die Dosierung von 47,5 mg einmal täglich bis 190 mg einmal täglich variieren. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 17.337,5 mg–69.350 mg Metoprololsuccinat. Da stets die wirtschaftlichste Packung herangezogen werden soll und eine teilbare Formulierung von Metoprololsuccinat in Form einer 95-mg-Tablette im Markt verfügbar ist, ist diese darzustellen. Die untere Spanne von 17.337,5 mg lässt sich also mit 182,5 Tabletten à 95 mg darstellen. Für die Kostendarstellung der oberen Spanne werden 365 Tabletten à 190 mg angesetzt.

**Bisoprolol**

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, kann eine Dosierung von 5 mg einmal täglich bis 20 mg einmal täglich variieren. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.825 mg–7.300 mg Bisoprolol. Auch hier ist die wirtschaftlichste Packung durch eine teilbare Formulierung in Form einer 10-mg-Tablette gegeben. Die untere Spanne von 1.825 mg lässt sich also mit 182,5 Tabletten à 10 mg darstellen. Für die Kostendarstellung der oberen Spanne werden 730 Tabletten à 10 mg angesetzt.

**Verapamil**

Die Berechnung des Jahresverbrauch der Calciumantagonisten stützt sich wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben auf die ESC-Leitlinie und auf die gültige Fassung der deutschen Fachinformation. Für Verapamil ergibt sich folglich eine Dosierung von 40 mg dreimal täglich bis 240 mg zweimal täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 43.800 mg–175.200 mg. Auch hier ist die wirtschaftlichste Packung durch eine teilbare Formulierung in Form einer 80-mg-Tablette gegeben. Die untere Spanne von 43.800 mg lässt sich also mit 547,5 Tabletten à 80 mg darstellen. Für die Kostendarstellung der oberen Spanne werden 730 Tabletten à 240 mg angesetzt.

**Diltiazem**

Auf Grundlage der ESC-Leitlinie und der deutschen Fachinformation zu Diltiazem wurde in Abschnitt 3.3.1 eine Dosierungsspanne von 60 mg dreimal täglich bis zu 90 mg viermal täglich begründet. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 65.700 mg–131.400 mg. Die untere Spanne lässt sich durch 1.095 Tabletten à 60 mg darstellen, für die obere Spanne werden 1.460 Tabletten à 90 mg zugrunde gelegt.

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Mavacamten Hartkapsel	CAMZYOS® 28 St   2,5 mg PZN: 18030332 AVP: 2.138,58 €	1.932,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 203,73 € <sup>b</sup> ]
Mavacamten Hartkapsel	CAMZYOS® 28 St   15 mg PZN: 18030421 AVP: 2.138,58 €	1.932,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 203,73 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>		
Nicht-vasodilatierende Betablocker		
Propranolol Filmtablette	PROPRANOLOL PUREN 100 St   40 mg PZN: 16146533 Festbetrag: 19,46 €	16,81 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,65 € <sup>c</sup> ]
Metoprololsuccinat Retardtablette	METOPROLOLSUCCINAT dura 100 St   95 mg PZN: 2953075 Festbetrag: 17,62 €	15,12 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,50 € <sup>c</sup> ]
Metoprololsuccinat Retardtablette	METOPROLOLSUCCINAT dura 100 St   190 mg PZN: 2953098 Festbetrag: 19,47 €	16,82 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,65 € <sup>c</sup> ]
Bisoprolol Filmtablette	CONCOR COR 100 St   10 mg PZN: 630155 Festbetrag: 16,10 €	13,72 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,38 € <sup>c</sup> ]
Calciumantagonisten		
Verapamil Filmtablette	VERAPAMIL AbZ 100 St   80 mg PZN: 1017221 Festbetrag: 17,68 €	15,17 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,51 € <sup>c</sup> ]
Verapamil Retardtablette	VERAPAMIL AbZ 100 St   240 mg PZN: 1017250 Festbetrag: 28,46 €	25,10 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,36 € <sup>c</sup> ]
Diltiazem Tablette	DILTIAZEM AbZ 100 St   60 mg PZN: 1015593 Festbetrag: 24,69 €	21,63 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,06 € <sup>c</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Diltiazem Retardtablette	DILZEM 100 St   90 mg PZN: 2751383 Festbetrag: 24,70 €	21,64 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,06 € <sup>c</sup> ]
<p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag)</p> <p>b: Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % Pauschalrabatt Festbetragsarzneimittel)</p> <p>St: Stückzahl; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-12 aufgeführten Packungen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.06.2023 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerabschlag)
- Pauschalrabatt Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % vom Festbetrag auf Ebene des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers)

Die Arzneimittel der zVT sind vollständig in Festbetragsgruppen eingegliedert. Zur Kostendarstellung wurde der jeweilige Festbetrag zur Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten entsprechend der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte verwendet. Ausgehend vom Festbetrag auf Ebene des Apothekenverkaufspreises wurde daher neben dem Apothekenabschlag ein Pauschalrabatt von 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Packungsgröße und Darreichungsform berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Packung bzw. Packungskombinationen verwendet, die aus GKV-Sicht den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbildet.

### Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten, basierend auf den Packungen in Tabelle 3-12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	2.138,58 € (2,5 mg Packung)	1.932,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 203,73 € <sup>b</sup> ]	13,04 <sup>d</sup> (365 Hartkapseln)	25.196,08 €
	2.138,58 € (15 mg Packung)	1.932,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 203,73 € <sup>b</sup> ]	13,04 <sup>d</sup> (365 Hartkapseln)	25.196,08 €
	Arzneimittelkosten Mavacamten			25.196,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
Propranolol Filmtablette	19,46 € (40 mg Packung)	16,81 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,65 € <sup>c</sup> ]	2,74 <sup>d</sup> (273,75 Tabletten)	46,02 €
	19,46 € (40 mg Packung)	16,81 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,65 € <sup>c</sup> ]	14,60 (1.460 Tabletten)	245,43 €
	Arzneimittelkosten Propranolol			46,02 €–245,43 €
Metoprololsuccinat Retardtablette	17,62 € (95 mg Packung)	15,12 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,50 € <sup>c</sup> ]	1,83 <sup>d</sup> (182,5 Tabletten)	27,59 €
	19,47 € (190 mg Packung)	16,82 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,65 € <sup>c</sup> ]	3,65 (365 Tabletten)	61,39 €
	Arzneimittelkosten Metoprololsuccinat			27,59 €–61,39 €
Bisoprolol Filmtablette	16,10 € (10 mg Packung)	13,72 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,38 € <sup>c</sup> ]	1,83 <sup>d</sup> (182,5 Tabletten)	25,04 €
	16,10 € (10 mg Packung)	13,72 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,38 € <sup>c</sup> ]	7,30 (730 Tabletten)	100,16 €
	Arzneimittelkosten Bisoprolol			25,04 €–100,16 €
Calciumantagonisten				
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	17,68 € (80 mg Packung)	15,17 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,51 € <sup>c</sup> ]	5,48 <sup>d</sup> (547,5 Tabletten)	83,06 €
	28,46 € (240 mg Packung)	25,10 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,36 € <sup>c</sup> ]	7,30 (730 Tabletten)	183,23 €
	Arzneimittelkosten Verapamil			83,06 €–183,23 €
Diltiazem Tablette /	24,69 € (60 mg Packung)	21,63 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,06 € <sup>c</sup> ]	10,95 (1.095 Tabletten)	236,85 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Retardtablette	24,70 € (90 mg Packung)	21,64 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,06 € <sup>c</sup> ]	14,60 (1.460 Tabletten)	315,94 €
	Arzneimittelkosten Diltiazem			236,85 € – 315,94 €
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) b: Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % Pauschalrabatt Festbetragsarzneimittel) d: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Regelmäßige Bestimmung des links-ventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bzw. der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie	Mindestens dreimal im ersten Quartal, danach einmal pro Quartal	4–6
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“	Einmalig mit Therapiebeginn	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>				
Nicht-vasodilatierende Betablocker				
Propranolol Filmtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	keine	keine	keine
Metoprololsuccinat Retardtablette		keine	keine	keine
Bisoprolol Filmtablette		keine	keine	keine
Calciumantagonisten				
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	keine	keine	keine
Diltiazem Tablette / Retardtablette		keine	keine	keine
CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; HOCM = Obstruktive Hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels soll vor Beginn der Behandlung die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patient:innen mittels Echokardiographie bestimmt werden. Wenn die LVEF < 55 % beträgt, darf die Behandlung nicht eingeleitet werden. Die Echokardiographie muss im ersten Quartal mindestens dreimal durchgeführt werden und muss danach pro Quartal jeweils einmal wiederholt werden.

Zudem sind alle Patient:innen 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. Daher beträgt die empfohlene Anfangsdosis für Patient:innen mit dem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ 2,5 mg oral einmal täglich im Vergleich zu 5 mg oral einmal täglich bei „normalen CYP2C19-Metabolisierern“. Die Höchstdosis beträgt bei Patient:innen mit dem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ 5 mg einmal täglich im Vergleich zu 15 mg einmal täglich bei „normalen CYP2C19-Metabolisierern“.

Zudem ist eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit einem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ und einem unbekanntem CYP2C19-Phänotyp kontraindiziert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in benannten Tabelle 3-14 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
„Regelmäßige Bestimmung des linksventrikulären Ausfluss-traktes (LVOT) bzw. der links-ventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie“	
13541: Grundpauschale 6.–59. Lebensjahr <sup>a</sup>	17,71 €
13542: Grundpauschale ab 60. Lebensjahr <sup>a</sup>	25,63 €
13545: Zusatzpauschale Kardiologie Obligatorer Leistungsinhalt: Duplex-Echokardiographische Untersuchung, Druckmessung(en) <sup>a</sup>	84,92 €
Summe: 102,63 €–110,55 €	
Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“	Noch nicht bekannt <sup>b</sup>
<p>CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt</p> <p>a. Abrechenbar einmal im Behandlungsfall (Quartal) [2].</p> <p>b. Die Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps ist bisher nicht vom EBM abgebildet. Daher wird im Rahmen dieses Dossiers angeregt, eine neue EBM-Ziffer zur Abbildung dieser Leistung zu definieren (siehe Abschnitt 3.5).</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Echokardiographie darf nur von Ärzt:innen durchgeführt werden, die über eine entsprechende Genehmigung ihrer zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) verfügen. Es müssen entsprechende Qualifikationsnachweise vorgelegt werden und die Vorgaben für Duplex-/Doppler-Sonographie-Geräte eingehalten werden. Dies ist bei Kardiolog:innen i. d. R. der Fall, weshalb in Tabelle 3-15 näherungsweise Tabelle 3-16 Abrechnungsziffern für Kardiolog:innen dargestellt sind. Grundsätzlich könnte die Echokardiographie auch durch Hausärzte mit entsprechender Qualifizierung durchgeführt werden. Die angegebenen Leistungen sind einmal im Behandlungsfall (Quartal) abrechenbar.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Regelmäßige Bestimmung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bzw. der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie	410,52 €–442,20 €
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“	Noch nicht bekannt <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>			
Nicht-vasodilatierende Betablocker			
Propranolol Filmtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	keine	keine
Metoprololsuccinat Retardtablette		keine	keine
Bisoprolol Filmtablette		keine	keine
Calciumantagonisten			
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	keine	keine
Diltiazem Tablette / Retardtablette		keine	keine
Cytochrom P450 (CYP) 2C19; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; NYHA = <i>New York Heart Association</i>			
a. Die Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps ist bisher nicht vom EBM abgebildet. Daher wird im Rahmen dieses Dossiers angeregt, eine neue EBM-Ziffer zur Abbildung dieser Leistung zu definieren (siehe Abschnitt 3.5).			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Mavacamten (CAMZYOS®) Hartkapsel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	25.196,08 €	410,52 €– 442,20 €	keine	25.606,60 €– 25.638,28 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</b>					
Nicht-vasodilatierende Betablocker					
Propranolol Filmtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	46,02 €– 245,43 €	keine	keine	46,02 €– 245,43 €
Metoprololsuccinat Retardtablette		27,59 €– 61,39 €	keine	keine	27,59 €– 61,39 €
Bisoprolol Filmtablette		25,04 €– 100,16 €	keine	keine	25,04 €– 100,16 €
Calciumantagonisten					
Verapamil Filmtablette / Retardtablette	Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III)	83,06 €– 183,23 €	keine	keine	83,06 €– 183,23 €
Diltiazem Tablette / Retardtablette		236,85 €– 315,94 €	keine	keine	236,85 €– 315,94 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

*auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Mavacamten (CAMZYOS®) wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen HOCM (New York Heart Association, NYHA, Klasse II–III).

### **Aktuelle Versorgungssituation**

Die HOCM ist bis heute eine unheilbare Erkrankung und es stehen keine zielgerichteten, medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. Es sind lediglich Therapiekonzepte mit etablierten Herz-Kreislauf-Medikamenten (nicht-vasodilatierende Betablocker, Calciumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ [d. h. Verapamil oder Diltiazem]) verfügbar. Arzneimittel mit diesen Wirkstoffen sind mit Ausnahme von Propranolol PUREN [4] nicht im Anwendungsgebiet HOCM zugelassen.

Die bisherige medikamentöse Behandlung der HOCM orientiert sich daher primär an der Symptomlinderung der Patient:innen [6, 11]. Weiterhin steht die Kontrolle von Vorhofflimmern und ventrikulären Arrhythmien sowie die Prävention von thromboembolischen Ereignissen und SCD im Fokus der medikamentösen Therapie [12].

Die genannten Therapieoptionen gehen mit dosislimitierenden Nebenwirkungen einher, sodass die Patient:innen häufig weiterhin symptomatisch bleiben. Im Falle ausgeschöpfter medikamentöser Therapien stehen zudem invasive SRT-Verfahren (TASH und Myektomie) zur Verfügung. Diese invasiven Verfahren adressieren ebenfalls nicht den Pathomechanismus der HOCM und gehen mit einem Risiko für Komplikationen, wie z. B. AV-Block III, Asystolie, Kammerflimmern und Koronardissektion, einher. Daher sollten die Patient:innen in die Nutzen-Risiko-Abwägung und die Entscheidung für oder gegen eines der genannten invasiven Verfahren zur Septumreduktion stets mit einbezogen werden [6, 11].

Zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes als Komplikation der HOCM kommt weiterhin die Implantation eines ICD in Frage. Die Implantation eines ICD ist speziell für Patientengruppen mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod vorgesehen. Die Implantation eines ICD wird daher immer für den individuellen Fall und nach Patientenwunsch abgewogen. Eine Schrittmacher-Therapie zur Reduktion der LVOT-Obstruktion wird aufgrund des nicht eindeutigen Nutzen-Risiko-Profiles nicht standardmäßig empfohlen [6, 11].

### **Versorgungskontext und Patientenpräferenzen**

Angesichts der beschriebenen Limitationen sowohl der aktuell verfügbaren medikamentösen als auch invasiven Therapieoptionen besteht für Patient:innen mit einer symptomatischen HOCM ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten und effektiven Therapien. Diese müssen den Pathomechanismus der HOCM adressieren, einfach anwendbar sein und bei guter Verträglichkeit eine Krankheitskontrolle ermöglichen, indem sie effektiv und schnell die

Symptome sowie die Leistungsfähigkeit der Patient:innen verbessern. Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung der HCM und damit auch der HOCM wurde durch das CHMP in seiner *“Guideline on clinical investigation of medical products for the treatment of chronic heart failure”* bestätigt [13].

Mavacamten ist eine neue, wichtige Therapieoption, die diesen Bedarf adressiert. Somit ist davon auszugehen, dass Mavacamten bei der Therapie von symptomatischen HOCM-Patient:innen in der klinischen Praxis eine bedeutsame Rolle spielen wird. Jedoch sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Der zukünftige Einsatz wird durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst. Zum Ausmaß des Einflusses liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils einer Therapie mit Mavacamten ist daher nicht möglich. Dennoch werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf den zu erwartenden Versorgungsanteil für Mavacamten dargestellt.

### **Kostensparnis durch Vermeidung invasiver Septumreduktionsverfahren**

Mit Mavacamten steht – wie zuvor beschrieben – erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der HOCM zur Verfügung. Dies gilt auch für Patient:innen, deren Symptome durch eine optimale medikamentöse Therapie mit einem Betablocker oder Calciumantagonisten nicht gelindert werden können. Für diese Patient:innen kommt eine invasive SRT (TASH, Myektomie) in Frage. Der aktuellen amerikanischen AHA/ACC-Leitlinie sind spezifische Kriterien für Patient:innen, die für eine septale Reduktionstherapie in Frage kommen, zu entnehmen [11]. Dies sind im Einzelnen:

- schwere Dyspnoe oder Brustschmerzen (NYHA-Klasse III und IV) oder andere unter Belastung auftretende Symptome, z. B. (Prä-)Synkopen, die auf eine LVOT-Obstruktion zurückzuführen sind und die tägliche Aktivität und Lebensqualität trotz einer maximal tolerierbaren medikamentösen Therapie beeinflussen
- LVOT-Gradient  $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder unter Belastung, welcher assoziiert ist mit einer septalen Hypertrophie und systolischen Vorwärtsbewegung (SAM) des vorderen Mitralsegels
- eine ausreichende septale Wanddicke muss gegeben sein, um das Verfahren sicher und effektiv durchzuführen
- Patient:innen mit einer HOCM der NYHA-Klasse II bei Vorliegen zusätzlicher klinischer Faktoren (schwere fortschreitende pulmonale Hypertonie, linke Vorhofvergrößerung mit  $\geq 1$  Episode symptomatischen Vorhofflimmerns, schlechte funktionelle Kapazität, die auf die LVOTO zurückzuführen ist und mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung auf dem Laufband identifiziert wurde)

In der laufenden Studie VALOR-HCM wird die Wirksamkeit von Mavacamten hinsichtlich der Vermeidung einer SRT untersucht (primärer Endpunkt), und zwar bei HOCM-Patient:innen,

die bereits bei Einschluss in die Studie gemäß AHA/ACC- und ESC-Leitlinienempfehlungen für eine SRT in Frage kommen [6, 14]. Erste Interimsergebnisse der VALOR-HCM zeigen nach 16-wöchiger Behandlung eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber Placebo im primären Endpunkt. So entschieden sich im Mavacamten-Arm 17,9 % der Patient:innen mit einer SRT fortzufahren, im Vergleich zu 76,8 % der Patient:innen im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ) [15]. Es ist daher davon auszugehen, dass Mavacamten bei HOCM-Patient:innen, die für eine invasive SRT in Frage kommen, eine bedeutende Rolle spielen wird. In Folge ist durch den Einsatz von Mavacamten eine deutliche Kostenersparnis für die GKV aufgrund der Vermeidung einer kostenintensiven Myektomie oder TASH zu erwarten.

Um die Kostenersparnis von Mavacamten aufgrund der Vermeidung einer invasiven SRT zu quantifizieren, wurden die Kosten zu Lasten der GKV anhand relevanter DRG-Fallpauschalen (*Diganosis Related Groups*, DRG) aus dem Katalog des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) errechnet. Jeder Behandlungsfall wird gemäß dem vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegebenen „Operationen- und Prozedurenschlüssel nach § 301 SGB V“ (OPS-301) sowie den gestellten Diagnosen nach dem ICD-10-GM verschlüsselt. Auf der Grundlage der kodierten Prozeduren und Diagnosen ordnet eine Software, die vom InEK zertifiziert wurde, den Behandlungsfall einer eindeutigen G-DRG zu.

Die Myektomie wird mit dem OPS-Code 5-373.1 (Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Herzens; Exzision am Ventrikel) oder 5-373.2 (Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Herzens; Partielle linksventrikuläre Reduktionsplastik (Batista)) verschlüsselt. Die TASH wird mit einem OPS-Code aus 8-837.7 – (Perkutane-transluminale Gefäßintervention an Herz und Koronargefäßen; Selektive Embolisation und/oder Infarzierung) sowie einem Zusatzcode aus der Kategorie 8-83b. – (Zusatzinformationen zu Materialien) kodiert. Im Folgenden werden DRGs aus dem aG-DRG-System 2023, die im Rahmen der o. g. Eingriffe mit Hauptdiagnose HOCM (ICD I42.1) in Frage kommen, betrachtet [16].

Die häufigste aufgeführte DRG dieser Analyse, die aus dem ICD-Code I42.1 und den aufgeführten OPS-Codes für eine Myektomie resultieren, ist die DRG F07C (Andere Eingr. mit HLM, Alter > 0 J., IntK < - / 369/- P. oder Alter > 17 J. od. ohne Reop. od. ohne and. kompliz. Konst., ohne and. kompl. Eingriffe od. ohne Reop. an Herz od. Perikard od. ohne best. and. kompliz. Konst. od. ohne best. Aortklers.). Für die TASH wurde auf Basis der oben genannten OPS-Codes und des ICD-10-Code I42.1 am häufigsten die DRG F52B (Perkutane Koronarangioplastie mit komplexer Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder mit intrakoronarer Brachytherapie oder bestimmte Intervention) aufgerufen.

Im Tabelle 3-18 sind die Kosten für eine Myektomie und eine TASH dargestellt. Für die Berechnung der Kosten wurden die Angaben aus dem Fallpauschalen-Katalog 2023 und Pflegeerlöskatalog Teil a) Bewertungsrelationen bei Versorgung durch Hauptabteilungen [16], der Bundesbasisfallwert 2023 i. H. v. 4.000,71 € [17] sowie der Pflegeentgeltwert i. H. v. 230 € verwendet [18].

Tabelle 3-18: Herleitung der Kosten für eine Myektomie und TASH

Verfahren	DRG	RG	DRG-Kosten <sup>a</sup>	MVD	RG Pflege	Pflegekosten <sup>b</sup>	Gesamtkosten <sup>c</sup>
Myektomie	F07C	4,144	16.578,94 €	11,2	1,3910	3.583,22 €	20.162,16 €
TASH	F52B	1,057	4.228,75 €	5,0	0,9758	1.122,17 €	5.350,92 €

Quelle: Eigene Berechnung BMS.  
DRG = *Diagnosis Related Groups*; CC = Komplikation oder Komorbidität; MVD = Mittlere Verweildauer; RG = Bewertungsrelation bei Hauptabteilung; RG Pflege = Pflegeerlös Bewertungsrelation pro Tag; TASH = transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

a. Berechnet als:  $RG \times \text{Bundesbasisfallwert 2023 (4.000,71 €)}$   
b. Berechnet als:  $MVD \times RG \text{ Pflege} \times \text{Pflegeentgeltwert 2023 (230 €)}$   
c. Berechnet als:  $DRG\text{-Kosten} + \text{Pflegekosten}$

Die ermittelte Kostenersparnis für die GKV durch den Einsatz von Mavacamten bei HOCM-Patient:innen mit Indikationsstellung für eine TASH oder Myektomie beträgt **5.350,92 € bis 20.162,16 €** pro Patient:in.

### Kontraindikationen

In Abschnitt 4.3 der Fachinformation für Mavacamten sind folgende Gegenanzeigen angegeben [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.5).

Der Anteil der Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ betrug in der Studie EXPLORER-HCM lediglich 1,6 % im Mavacamten-Arm und 2,3 % im zVT-Arm und war somit gering (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Verlässliche Angaben zum Anteil der Patient:innen, für die Mavacamten aufgrund einer bestehenden Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“) bzw. der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor (unabhängig vom CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp) nicht in Frage kommt, liegen nicht vor. Ebenso liegen keine verlässlichen Angaben zum Anteil der Patient:innen vor, auf die eine der weiteren Gegenanzeigen zutrifft, der Anteil wird jedoch als gering eingeschätzt.

Ein Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile ist somit insgesamt zu vernachlässigen.

### **Therapieabbrüche**

In der Studie EXPLORER-HCM haben insgesamt 4 Patient:innen (3,3 %) die Therapie mit Mavacamten vorzeitig abgebrochen. Zwei Patient:innen hatten ein unerwünschtes Ereignis (Vorhofflimmern, Synkopen), ein/e Patient:in hat nachträglich die Einwilligungserklärung zurückgezogen und ein/e weitere/r Patient:in hat die Therapie aufgrund von Terminkonflikten abgebrochen. Konsistent zu den Ergebnissen der Studie EXPLORER-HCM ergab die Interimsanalyse der Verlängerungsstudie EXPLORER-LTE, dass bis zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts (31.08.2021) 10 Patient:innen (4,3 %) die Therapie mit Mavacamten aufgrund von TEAE abbrechen [19].

Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Mavacamten mit keinen relevanten Auswirkungen auf den Versorgungsanteil erwartet.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Aufgrund des Erkrankungsbildes und der Darreichungsform wird davon ausgegangen, dass Mavacamten nahezu vollständig im Rahmen einer ambulanten Therapie verabreicht wird. Der Einsatz von Mavacamten im stationären Versorgungsbereich wird daher als vernachlässigbar eingeschätzt.

Da es sich bei Mavacamten um eine orale Dauertherapie handelt, ist es allerdings möglich, dass der/die Patient:innen wegen einer anderen Erkrankung stationär aufgenommen wird und Mavacamten als Dauermedikation im Rahmen des stationären Aufenthalts erhält.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der oben beschriebenen Situation ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum*

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zu Dosierungen und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigten Wirkstoffe, der „Vergleichstabelle: Betablocker“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker [5] sowie der ESC-Leitlinie [6] entnommen. Die Behandlungsdauer und der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die aktuellen Kosten für die zVT basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 01.06.2023 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem). Die Kosten aller Therapien wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben gemäß § 130 Abs. 1 SGB V, § 130a Abs. 1 SGB V und, sofern zutreffend, § 130a Abs. 3a SGB V bestimmt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 resultieren aus den Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Relevante OPS-Codes für Myektomie und TASH wurden im OPS-Katalog 2023 des BfARM recherchiert [20]. Die zugehörigen DRG wurden mit Hilfe des G-DRG-Report-Browsers des InEK ermittelt. Für die Berechnung der Kosten wurden die Angaben aus dem Fallpauschalen-Katalog 2023 und Pflegeerlöskatalog Teil a) Bewertungsrelationen bei Versorgung durch Hauptabteilungen [16] unter Berücksichtigung des Bundesbasisfallwertes 2023 [17] sowie des Pflegeentgeltwertes [18] verwendet.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuell gültigen AHA/ACC-Leitlinie [11], der europäischen ESC-Leitlinie [6] sowie den Fachinformationen zu Mavacamten [1], Metoprolol [9], Bisoprolol, Propranolol [4], Verapamil [7] und Diltiazem [8] entnommen.

Die Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Office Excel. Das verwendete Modell ist zur besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Berechnungsschritte hinterlegt [21].

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 referenziert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Pisanu C, Welander NZ, Rukh G, Schiöth HB, Mwinyi J (2021): Association between migraine prevalence, treatment with proton-pump inhibitors and CYP2C19 phenotypes in UK Biobank. *Biomed Pharmacother*; 143:112234.
3. Hashemizadeh Z, Malek-Hosseini SA, Badiie P (2018): Prevalence of CYP2C19 Genetic Polymorphism among Normal People and Patients with Hepatic Diseases. *Int J Organ Transplant Med*; 9(1):27-33.
4. Puren Pharma GmbH Co. K.G. (2019): Propranolol PUREN; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (2020): Vergleichstabelle: Betablocker. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: [www.abda.de](http://www.abda.de).
6. 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.
7. Mylan Healthcare GmbH (1985): Isoptin® 80 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 03.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. PFIZER PHARMA GmbH (1993): Dilzem® 120 mg/180 mg retard; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Mylan Germany GmbH (2009): Metoprololsuccinat dura® 47,5 mg/- 95 mg/- 190 mg Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. 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>.
11. 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.
12. Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivotto I (2016): Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail*; 18(9):1106-18.
13. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf).
14. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. (2011): 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. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*; 58(25):e212-60.
15. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. (2023): Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation*; 147(11):850-63.
  16. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) (2022): Fallpauschalen-Katalog 2023. [Zugriff: 01.05.2023]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.
  17. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2023): Bundesbasisfallwert (BBFW). [Zugriff: 01.05.2023]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>.
  18. AOK (2023): Verhandlung des Pflegebudgets. [Zugriff: 01.05.2023]. URL: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>.
  19. Rader F, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, Abraham TP, et al. (2022): Updated cumulative results of treatment with mavacamten from the EXPLORER-LTE cohort of the MAVA-LTE study in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. [Zugriff: 26.06.2023]. URL: [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fclinicaltrialsresulits.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2022%2F04%2FRader\\_EXPLORER-LTE.pptx&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fclinicaltrialsresulits.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2022%2F04%2FRader_EXPLORER-LTE.pptx&wdOrigin=BROWSELINK).
  20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022): Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2023 - Mit Aktualisierung vom 23.11.2022. [Zugriff: 01.05.2023]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2023/>.
  21. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2023): Excel-Modell zur Bestimmung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Anwendungsgebiet "Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II-III) bei Erwachsenen" in der Nutzenbewertung von Mavacamten (CAMZYOS®).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von CAMZYOS® [1].

### **Anwendungsgebiet**

CAMZYOS wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen (*New York Heart Association* Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### **Dosierung und Art der Anwendung**

#### ***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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Wenn die Behandlung vor Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps beginnt, sollten die Patient:innen entsprechend den Dosierungsanweisungen für „langsame Metabolisierer“ (siehe Abbildung 3-5 und Tabelle 3-19) 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 Gradienten des linksventrikulären Ausflusstrakts (*left ventricular outflow tract*, LVOT) unter Valsalva-Manöver untersucht werden (siehe Abbildung 3-5).

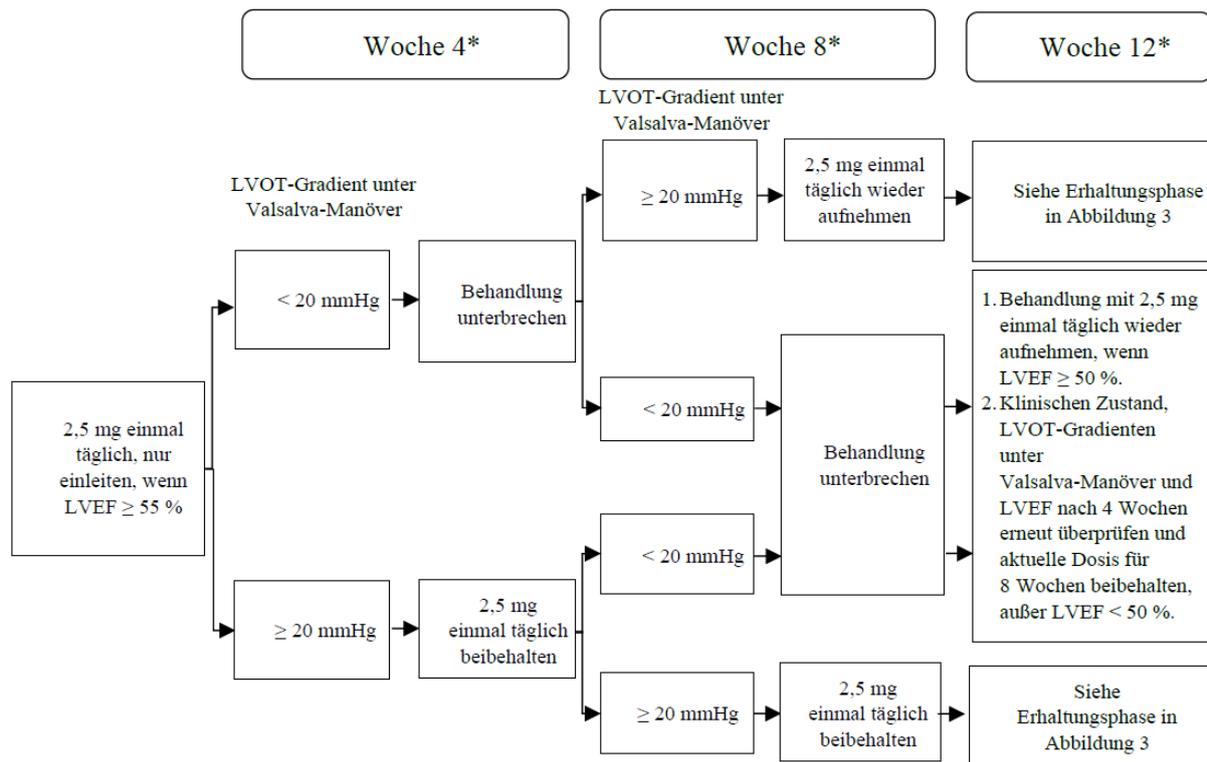


Abbildung 3-5: Einleitung der Behandlung beim Phänotyp „langsamer CYP2C19-

Metabolisierer“ \* Behandlung unterbrechen, wenn LVEF bei einem beliebigen klinischen Termin < 50 % ist; Behandlung nach 4 Wochen fortsetzen, wenn LVEF  $\geq$  50 % (siehe Abbildung 3-8). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; Für die Erhaltungsphase (Abbildung 3 der Fachinformation) siehe Abbildung 3-7.

#### 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 (siehe Abbildung 3-6).

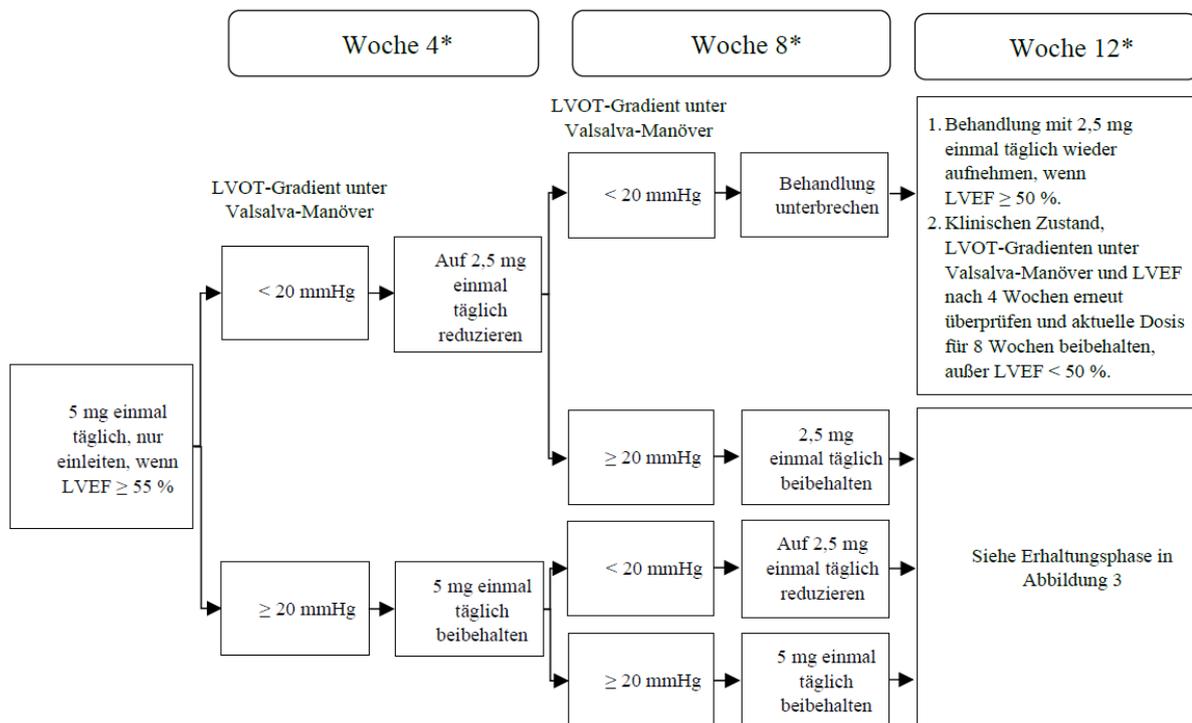


Abbildung 3-6: Einleitung der Behandlung beim CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp

„intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“ \* Behandlung unterbrechen, wenn LVEF bei einem beliebigen klinischen Termin  $< 50\%$  ist; Behandlung nach 4 Wochen fortsetzen, wenn LVEF  $\geq 50\%$  (siehe Abbildung 3-8). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt Für die Erhaltungsphase (Abbildung 3 der Fachinformation) siehe Abbildung 3-7.

Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sollten die Patient:innen alle 12 Wochen untersucht werden (siehe Abbildung 3-7). 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 (siehe Abbildung 3-8).

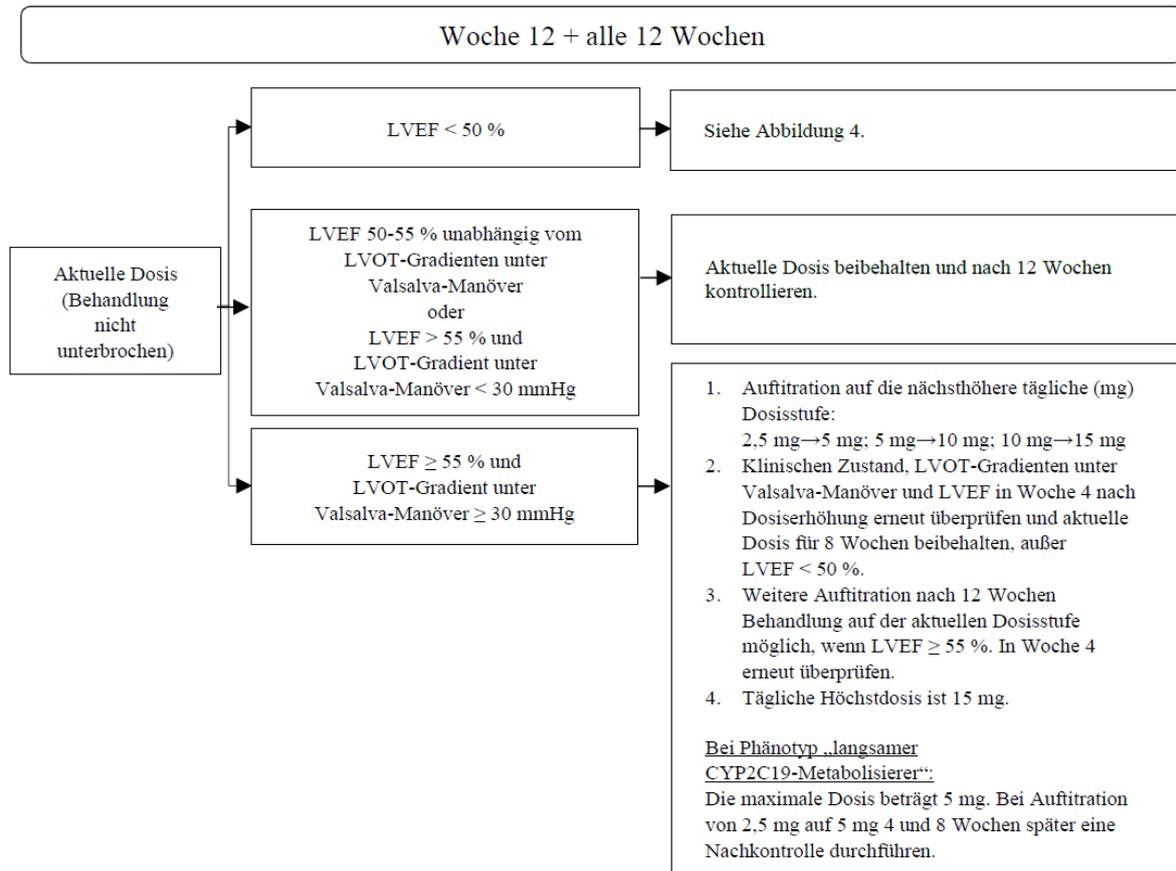


Abbildung 3-7: Erhaltungsphase LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt

Für Abbildung 4 der Fachinformation siehe Abbildung 3-8.

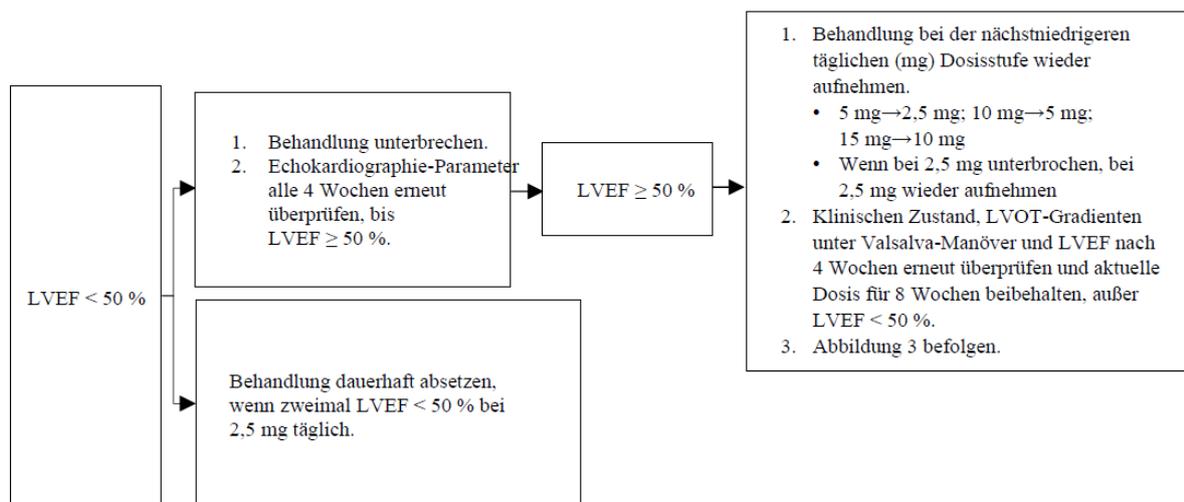


Abbildung 3-8: Unterbrechung der Behandlung bei einem beliebigen klinischen Termin, wenn LVEF < 50 % LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt Für die Erhaltungsphase (Abbildung 3 der Fachinformation) siehe Abbildung 3-7.

Bei Patient:innen, bei denen zwischenzeitlich eine Erkrankung wie eine schwerwiegende Infektion oder Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern oder einer anderen unkontrollierten Tachyarrhythmie) auftritt, die die systolische Funktion beeinträchtigen kann, wird eine Bestimmung der LVEF empfohlen und werden Dosiserhöhungen nicht empfohlen, bis die zwischenzeitliche Erkrankung überwunden ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patient:innen, die nach 4–6 Monaten mit der maximal verträglichen Dosis kein Ansprechen zeigen (z. B. keine Verbesserung der Symptome, Lebensqualität, Belastungskapazität, des LVOT-Gradienten), sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

#### *Dosisänderung bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C19- oder CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind die in Tabelle 3-19 aufgeführten Schritte zu befolgen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-19: Änderung der Dosierung von Mavacamten bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“*	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“
<b>Inhibitoren</b>		
Kombinierte Anwendung eines starken CYP2C19-Inhibitors und eines starken CYP3A4-Inhibitors	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Starker CYP2C19-Inhibitor	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).  <b>Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:</b> Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).	Behandlung mit Mavacamten bei einer Dosis von 2,5 mg einleiten.  Die Dosis ist von 15 mg auf 5 mg sowie von 10 mg und 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“*	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“
Starker CYP3A4-Inhibitor	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
Mittelstarker CYP2C19-Inhibitor	Keine Dosisanpassung.  <b>Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:</b> Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).	Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 5 mg erforderlich. Die Dosis ist um eine Dosisstufe zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
Mittelstarker oder schwacher CYP3A4-Inhibitor	Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Wenn Patienten eine 5-mg-Dosis Mavacamten erhalten, ist ihre Dosis auf 2,5 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
<b>Induktoren</b>		
Absetzen oder Reduktion der Dosis eines starken CYP2C19-Induktors und starken CYP3A4-Induktors	Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).	Wenn während der Behandlung mit Mavacamten starke Induktoren abgesetzt werden oder ihre Dosis reduziert wird, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren, wenn die aktuelle Dosis mindestens 5 mg beträgt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Keine Dosisanpassung bei Behandlung mit 2,5 mg.
Absetzen oder Reduktion der Dosis eines mittelstarken oder schwachen CYP3A4-Induktors	Die Mavacamten-Dosis ist auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
*schließt Patienten ein, deren CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde.		

### **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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

### *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.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Behandlung sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten jeweils etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Für jede verschriebene Dosis ist eine einzelne Kapsel zu verwenden. Die Kapsel ist im Ganzen mit Wasser zu schlucken.

### **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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

**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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation):

- 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.
- 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
- Die gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
- 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation). Eine zwischenzeitliche Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Embryofetale Toxizität***

Aufgrund tierexperimenteller Studien besteht der Verdacht, dass Mavacamten bei Verabreichung an Schwangere eine embryofetale Toxizität auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund von Risiken für den Fetus ist CAMZYOS 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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation).

### ***Natriumgehalt***

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Wenn bei einem/einer mit Mavacamten behandelten Patient:in eine Behandlung mit einer negativ inotropen Substanz eingeleitet oder die Dosis einer negativ inotropen Substanz erhöht wird, ist eine engmaschige medizinische Beaufsichtigung mit Überwachung der LVEF durchzuführen, bis stabile Dosen und ein stabiles klinisches Ansprechen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

## ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

### *Wirkung anderer Arzneimittel auf Mavacamten*

Bei intermediären, normalen, schnellen und ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern wird Mavacamten überwiegend durch CYP2C19 und in geringerem Maße durch CYP3A4 metabolisiert. Bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern erfolgt die Metabolisierung überwiegend durch CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). CYP2C19-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Inhibitoren/ -induktoren können daher die *Clearance* von Mavacamten beeinflussen und die Mavacamten-Plasmakonzentration erhöhen/verringern; dies hängt vom CYP2C19-Phänotyp ab.

An den klinischen Studien zur Wechselwirkung mit Arzneimitteln nahmen hauptsächlich normale CYP2C19-Metabolisierer teil, und in die Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkungen wurden keine langsamen CYP2C19-Metabolisierer einbezogen, sodass die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren und Mavacamten bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern nicht vollständig geklärt sind.

Empfehlungen zur Dosisänderung und/oder zusätzlichen Überwachung von Patient:innen, die eine Behandlung mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP2C19 oder CYP3A4 oder Induktoren von CYP2C19 oder CYP3A4 sind, beginnen oder abbrechen oder deren Dosis ändern, sind in Tabelle 2 der Fachinformation angegeben.

### Starke CYP2C19- plus starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten mit der Kombination aus einem starken CYP2C19- und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### CYP2C19-Inhibitoren

Die Auswirkung eines mittelstarken und starken CYP2C19-Inhibitors auf die Pharmakokinetik von Mavacamten wurde in keiner klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie untersucht. Die Auswirkung eines starken CYP2C19-Inhibitors (z. B. Ticlopidin) verhält sich ähnlich wie die Auswirkung des Status „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ (siehe Tabelle 3-19).

Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem schwachen CYP2C19-Inhibitor (Omeprazol) führte bei normalen CYP2C19-Metabolisierern zu einem Anstieg von 48 % der  $AUC_{inf}$  von Mavacamten ohne Auswirkung auf  $C_{max}$ .

Die zwischenzeitliche Anwendung eines CYP2C19-Inhibitors (z. B. Omeprazol oder Esomeprazol) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### CYP3A4 Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem starken CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol) bei normalen CYP2C19-Metabolisierern führte zu einem Anstieg der Mavacamten-Plasmakonzentration im Hinblick auf  $AUC_{0-24}$  um bis zu 59 % und  $C_{max}$  um bis zu 40 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem mittelstarken CYP3A4-Inhibitor (Verapamil) bei normalen CYP2C19-Metabolisierern führte zu einem Anstieg der Mavacamten-Plasmakonzentration im Hinblick auf  $AUC_{inf}$  um 16 % und  $C_{max}$  um 52 %. Diese Veränderung wurde nicht als klinisch signifikant eingestuft.

#### CYP2C19- und CYP3A4-Induktoren

Es wurden keine klinischen Studien zur Wechselwirkung durchgeführt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung mit einem starken CYP3A4- und CYP2C19-Induktor zu untersuchen. Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten mit einem starken Induktor von sowohl CYP2C19 als auch CYP3A4 (z. B. Rifampicin) wird die Pharmakokinetik (PK) von Mavacamten voraussichtlich erheblich beeinträchtigen und zu einer verminderten Wirksamkeit führen; daher wird die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem starken Induktor von sowohl CYP2C19 als auch CYP3A4 nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP2C19- oder CYP3A4-Induktor beendet wird, sind häufigere klinische Untersuchungen durchzuführen und die Mavacamten-Dosis ist zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen***

CAMZYOS ist kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das erhebliche Risiko für den Fetus erfolgen. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Absetzen von CAMZYOS eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, da es ca. 5 Halbwertszeiten (ca. 45 Tage für normale CYP2C19-Metabolisierer und 115 Tage für langsame CYP2C19-Metabolisierer) dauert, bis Mavacamten nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Falls Mavacamten im Rahmen der Schwangerschaftsplanung abgesetzt wird, muss berücksichtigt werden, dass die LVOT-Obstruktion und -Symptombelastung zurückkehren kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mavacamten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Mavacamten während der Schwangerschaft eine embryofetale Toxizität auslösen kann. Daher ist CAMZYOS während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). CAMZYOS sollte 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn eine Patientin schwanger wird, muss Mavacamten abgesetzt werden. Eine ärztliche Beratung bezüglich des Risikos schädlicher Auswirkungen auf

den Fetus im Zusammenhang mit der Behandlung ist erforderlich und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Mavacamten oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine Informationen darüber, ob Mavacamten oder dessen Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund der unbekanntenen Nebenwirkungen von Mavacamten bei gestillten Neugeborenen/Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit Mavacamten nicht stillen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Mavacamten auf die Fertilität beim Menschen vor. Die tierexperimentellen Studien sind in Bezug auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Mavacamten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Anwendung von Mavacamten kann Schwindel auftreten. Die Patient:innen sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Schwindel auftritt.

### **Überdosierung**

Die Erfahrungen zu Mavacamten Überdosierungen beim Menschen sind begrenzt. Mavacamten wurde Patient:innen mit HCM als Einzeldosis von bis zu 144 mg verabreicht. Bei dieser Dosis wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer vasovagalen Reaktion, Hypotonie und Asystolie, die 38 Sekunden lang anhielt, berichtet. Bei gesunden Probanden wurden Dosen von bis zu 25 mg bis zu 25 Tage lang verabreicht. Bei 3 von 8 Teilnehmer:innen, die mit der 25 mg Dosis behandelt wurden, trat eine Reduktion der LVEF um 20 % oder mehr auf.

Systolische Dysfunktion ist die wahrscheinlichste Folge einer Überdosierung mit Mavacamten. Falls angezeigt, besteht die Behandlung einer Mavacamten Überdosierung aus dem Abbruch der Mavacamten Behandlung sowie aus medizinisch unterstützenden Maßnahmen, um den hämodynamischen Status aufrechtzuerhalten (z. B. Einleitung einer inotropen Unterstützung mit adrenergen Substanzen), einschließlich der engmaschigen Überwachung der Vitalzeichen und der LVEF und des Managements des klinischen Zustands des Patient:innen. Im Falle einer Mavacamten Überdosierung kann eine frühzeitige Gabe von Aktivkohle in Erwägung gezogen werden, um die Resorption zu reduzieren. Diese Empfehlung basiert auf der Standardbehandlung einer Arzneimittelüberdosierung, da die Gabe von Aktivkohle zur Reduktion der Resorption von Mavacamten nicht speziell untersucht wurde.

### **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzt:innen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie ist unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patient:innen mit Kardiomyopathie erfahrenen Arztes einzuleiten.

Vor Beginn der Behandlung ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patient:innen mittels Echokardiographie zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn die LVEF < 55 % beträgt, darf die Behandlung nicht eingeleitet werden.

Vor Behandlungsbeginn muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

Patient:innen sind für Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die richtige Mavacamten-Dosis zu bestimmen (siehe Abschnitt zur Dosierung).

Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzt:innen und des weiteren medizinischen Personals.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex I Ib des EPAR handelt es sich um Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EPAR für Mavacamten (CAMZYOS®) enthält keinen Anhang IV. Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben.

Tabelle 3-20: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzversagen aufgrund von systolischer Dysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.4 der Fachinformation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe</li> <li>Patientenkarte</li> <li>Patientenleitfaden</li> </ul>
Unerwünschte Ereignisse aufgrund einer übermäßigen Mavacamten-Exposition in Folge einer Interaktion mit CYP2C19-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19- Phänotyp „ultraschnelle Metabolisierer“ oder „intermediäre Metabolisierer“ oder starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ oder „normale Metabolisierer“	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 der Fachinformation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe</li> <li>Patientenkarte</li> <li>Patientenleitfaden</li> </ul>
Embryo-fetale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3 der Fachinformation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe</li> <li>Patientenkarte</li> <li>Patientenleitfaden</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Patient:innen mit NYHA-Klasse IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation</li> </ul>	Keine
Patient:innen, die mit Disopyramid behandelt werden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation</li> </ul>	Keine
Patient:inne, die mit einer Kombination aus Betablockern und Calciumkanalantagonisten vom nicht-Dihydropyrimidin-Typ (Verapamil / Diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation</li> </ul>	Keine
Langzeitverträglichkeit, einschließlich nachteiliger kardiovaskulärer Effekte	Keine	Keine
Anwendung während der Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.6 der Fachinformation</li> </ul>	Keine
Verträglichkeit bei Patient:innen mit CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation</li> </ul>	
CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; CYP3A4 = Cytochrom P450 (CYP) 3A4; NYHA = <i>New York Heart Association</i>		

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)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Mavacamten bekannt [1, 2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR einschließlich des darin enthaltenen Risk-Management-Plans.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Regelmäßige Bestimmung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bzw. der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie	<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</b></p> <p>Vor Beginn der Behandlung ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten mittels Echokardiographie zu bestimmen (siehe Abschnitt). Wenn die LVEF &lt; 55 % beträgt, darf die Behandlung nicht eingeleitet werden.</p> <p>Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sollten die Patienten alle 12 Wochen untersucht werden (siehe Abbildung 3). Wenn die LVEF des Patienten bei einem Termin &lt; 50 % beträgt, ist die Behandlung 4 Wochen lang und so lange zu unterbrechen, bis die LVEF wieder ≥ 50 % beträgt (siehe Abbildung 4).</p> <p>Bei Patienten, bei denen zwischenzeitlich eine Erkrankung wie eine schwerwiegende Infektion oder Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern oder einer anderen unkontrollierten Tachyarrhythmie) auftritt, die die systolische Funktion beeinträchtigen</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		kann, wird eine Bestimmung der LVEF empfohlen und werden Dosiserhöhungen nicht empfohlen, bis die zwischenzeitliche Erkrankung überwunden ist.	
2	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“	<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</b> Patienten sind für Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die richtige Mavacamten-Dosis zu bestimmen.</p> <p>Patienten 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>Wenn die Behandlung vor Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps beginnt, sollten die Patienten entsprechend den Dosierungsanweisungen für „langsame Metabolisierer“ (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1) behandelt werden, bis der CYP2C19-Phänotyp bestimmt ist.</p> <p><b>4.3 Gegenanzeigen:</b> Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patienten mit CYP2C19-Metabolisierer Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19 Phänotyp (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).</p>	Ja
CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation ist 06/2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

**Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ (Tabelle 3-21 Punkt 2)**

Das vorliegende Allel von Cytochrom P450 (CYP) 2C19 hat direkten Einfluss auf die Dosierung und Art der Anwendung von Mavacamten und dient zudem der Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen (siehe Tabelle 3-21). Die Genotypisierung zur Identifizierung von Patient:innen mit Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“, die für die Behandlung mit Mavacamten laut Fachinformation verpflichtend durchgeführt werden muss, ist aktuell nicht im EBM abgebildet. Aufgrund der bestehenden Risiken für unerwünschte Ereignisse der Patient:innen bei einer möglichen Überdosierung von Mavacamten bzw. einer Behandlung trotz bestehender Kontraindikation, stuft BMS die Leistung einer Genotypisierung als **zwingend erforderlich** ein.

Im aktuellen EBM finden sich unter den Positionen 32865 und 32866 zwar Genotypisierungen zur Bestimmung von Enzymen zur Metabolisierung, diese betreffen jedoch die Isoformen CYP2D6 und CYP2C9 und nicht die für Mavacamten relevante Variante CYP2C19 [2].

Daher wird im Rahmen dieses Dossiers angeregt, eine neue EBM-Ziffer zur Abbildung dieser Leistung zu definieren.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Verwendete EBM-Version: 3. Quartal 2023 vom 30.06.2023 [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

**Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ (Tabelle 3-21 Punkt 2)**

Im Rahmen dieses Dossiers wird angeregt, eine neue EBM-Ziffer für die Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ vor der Gabe von Mavacamten gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu definieren, da diese zwingend erforderliche Leistung nicht im aktuellen EBM abgebildet ist.

### **Informationen zu Art und Umfang der Leistung**

Bei der Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps handelt es sich um eine genetische Untersuchung, bei der die vorliegende Variante (der sogenannte Polymorphismus) von CYP2C19 bestimmt wird. Je nach vorliegendem Polymorphismus werden Arzneimittel besser bzw. schneller ((ultra-)schnelle Metabolisierer) oder schlechter bzw. langsamer (langsame Metabolisierer) verstoffwechselt, wodurch die Wirksamkeit beeinflusst werden kann. Für Mavacamten ist dabei die Identifikation des Phänotyps „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ als zwingend erforderliche Leistung anzusehen, da sich daraus Implikationen für Dosierung und Art der Anwendung sowie Gegenanzeigen ergeben [1].

Für CYP2C19 liegt eine Vielzahl bekannter Polymorphismen vor, die mit unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Ethnien und/oder Regionen auftreten [3-6].

Grundsätzlich handelt es sich bei der Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Metabolisierer-Status um eine Laboruntersuchung, die aktuell bereits im Leistungsverzeichnis zahlreicher Labore enthalten ist (siehe z. B. [7-9]), deren Kosten aktuell jedoch als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) durch die Patient:innen selbst getragen werden müssen.

### **Arbeits- und Prozessschritte**

Zunächst erfolgt eine entsprechende Aufklärung der Patient:innen durch die Ärzt:innen gefolgt von der Einholung einer schriftlichen Einwilligung der Patient:innen zur Durchführung genetischer Untersuchungen nach dem Gendiagnostikgesetz. Anschließend wird den Patient:innen im Regelfall eine Blutprobe entnommen, wobei die zur Analyse erforderliche Mindestmenge je nach Labor mit 1–2 mL Blut angegeben wird. Alternativ kann die zur Genotypisierung notwendige DNA mittels Wangenabstrich gewonnen werden. Diese Leistung durch die Ärzt:innen ist bereits im bestehenden EBM abgebildet.

Anschließend wird die Probe an ein Labor gesendet, das die notwendigen Schritte zur Genotypisierung nach entsprechenden Standards durchführen kann (z. B. [7-9]). Diese Schritte beinhalten die Isolierung der genomischen DNA aus der Blutprobe, deren Amplifizierung und Analyse mittels Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) oder die Bestimmung des vorliegenden Allels durch Sequenzanalyse bzw. *Microarray*-basierte Methoden.

Obligater Leistungsinhalt einer neu zu definierenden ärztlichen Leistung im EBM wäre die Untersuchung auf das Vorliegen der relevantesten CYP2C19-Polymorphismen. Auf Basis der Angaben des *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zur Funktionalität in Kombination mit der Häufigkeit der einzelnen Allele bei kaukasischen Personen [6, 10, 11], sind die relevanten Polymorphismen des Phänotyps „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ CYP2C19\*2 und CYP2C19\*3. Somit wäre eine Testung auf diese Polymorphismen notwendig, um auf deren Basis Aussagen zum Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ treffen zu können.

### **Häufigkeit der Durchführung**

Im Rahmen der Untersuchung wird der genetische Status der/des Patient:in bestimmt. Dieser ist als unveränderlich anzusehen, weshalb eine Genotypisierung nur einmal im Krankheitsfall notwendig ist.

### **Mögliche Referenz für die neue EBM-Ziffer**

Als Referenz der neu zu bildenden EBM-Ziffer für die Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps, insbesondere hinsichtlich „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ vor der Gabe von Mavacamten gemäß der Zusammenfassung der Fachinformation, könnte die Leistungsposition 32866 im aktuellen EBM dienen [2], in der ein verwandtes Metabolisierungsenzym (CYP2C9) genotypisiert wird.

#### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2023 (erstellt am 30.06.2023). [Zugriff: 18.07.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf).
3. Evidence-Based Medicine Consult (2015): Pharmacogenetics: CYP2C19 Genetic Polymorphisms. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www.ebmconsult.com/articles/pharmacogenetics-cyp2c19-genetic-polymorphisms-table>.
4. Pharmacogene Variation Consortium (2023): CYP2C19 - Übersicht aller derzeit bekannten Varianten. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>.
5. Dean L, Kane M (2012 (updated 2022)): Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ: Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
6. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. (2022): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther; 112(5):959-67.
7. IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR (2023): IMD Leistungsverzeichnis - CYP2C19-Gen (Cytochrom P450 2C19). [Zugriff: 21.04.2023]. URL: [https://www.imd-berlin.de/leistungsverzeichnis?tx\\_ajudiagnostics\\_analyse%5Baction%5D=showmod&tx\\_ajudiagnostics\\_analyse%5Banalyse%5D=150102&tx\\_ajudiagnostics\\_analyse%5Bcontroller%5D=Analyse&tx\\_ajudiagnostics\\_analyse%5Bsynonym%5D=Molekulargenetik%20Pharmako-und-Toxikogenetik&tx\\_ajudiagnostics\\_analyse%5Btitle%5D=CYP2C19-](https://www.imd-berlin.de/leistungsverzeichnis?tx_ajudiagnostics_analyse%5Baction%5D=showmod&tx_ajudiagnostics_analyse%5Banalyse%5D=150102&tx_ajudiagnostics_analyse%5Bcontroller%5D=Analyse&tx_ajudiagnostics_analyse%5Bsynonym%5D=Molekulargenetik%20Pharmako-und-Toxikogenetik&tx_ajudiagnostics_analyse%5Btitle%5D=CYP2C19-)

- [Gen%20%28Cytochrom%20P450%20C19%29&cHash=bfd05bd7f4470359682cf08454b3256f.](#)
8. MVZ Labor Ravensburg GbR (2022): Leistungsverzeichnis - Cytochrom P450-Gendiagnostik (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19). [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de/Entry/1797>.
  9. Universitätsklinikum Münster (UKM) - Centrum für Laboratoriumsmedizin (2017): Leistungskatalog - Cytochrom P450 CYP2C19. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://web.ukm.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/zlabor/parameter/MolDiag/CY2C19.pdf>.
  10. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. (2022): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update - Supplement Table "CYP2C19 allele functionality table". [Zugriff: 21.04.2023]. URL: [https://files.cpicpgx.org/data/report/current/allele\\_function\\_reference/CYP2C19\\_allele\\_functionality\\_reference.xlsx](https://files.cpicpgx.org/data/report/current/allele_function_reference/CYP2C19_allele_functionality_reference.xlsx).
  11. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. (2022): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update - Supplement Table "CYP2C19 frequency table". [Zugriff: 21.04.2023]. URL: [https://files.cpicpgx.org/data/report/current/frequency/CYP2C19\\_frequency\\_table.xlsx](https://files.cpicpgx.org/data/report/current/frequency/CYP2C19_frequency_table.xlsx)