

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mavacamten (CAMZYOS®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	49
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	51
4.2.5.2.2.1 Morbidität.....	53
4.2.5.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	69
4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit.....	71
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	75
4.2.5.2.3.1 Auswertungspopulation.....	75
4.2.5.2.3.2 Auswertungsmethoden.....	75
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	79
4.2.5.3 Sensitivitätsanalysen.....	81
4.2.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
4.2.5.4.1 Methodik der Subgruppenanalyse.....	84
4.2.5.4.1.1 Analyse binärer Endpunkte.....	84
4.2.5.4.1.2 Analyse kontinuierlicher Endpunkte.....	85
4.2.5.4.1.3 Ereigniszeitanalyse.....	85
4.2.5.4.2 Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen.....	86
4.2.5.4.3 Ableitung von Aussagen.....	86
4.2.5.5 Indirekte Vergleiche.....	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	94
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	95
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	96
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	106
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	107
4.3.1.2.1.3	Therapie mit Mavacamten.....	110
4.3.1.2.1.4	HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien.....	117
4.3.1.2.1.5	Beobachtungs- und Behandlungsdauer	123
4.3.1.2.1.6	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	123
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	124
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	125
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	128
4.3.1.3.1.1	Morbidität	131
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ	180
4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	192
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppen	194
4.3.1.3.2.2	Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen	199
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert	205
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	232
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	232
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	232
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	232
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	233
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	233
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	233
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	236
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	236
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	237
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	238
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	240

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	242
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	242
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	242
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	244
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	258
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	259
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	259
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	259
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	259
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	259
4.6	Referenzliste.....	261
Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		270
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		274
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		276
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		277
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		308
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen		329

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	18
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM.....	22
Tabelle 4-3: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM.....	27
Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte.....	37
Tabelle 4-5: Ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit.....	38
Tabelle 4-6: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte.....	51
Tabelle 4-8: Darstellung der ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit.....	53
Tabelle 4-9: Definitionen der UE von klinischem Interesse.....	73
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten.....	90
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-18: Schema zur Dosisreduktion der Studie EXPLORER-HCM.....	111
Tabelle 4-19: Schema zur Dosissteigerung der Studie EXPLORER-HCM.....	112
Tabelle 4-20: Dosierungen nach vorübergehender Therapieunterbrechung in der Studie EXPLORER-HCM.....	113
Tabelle 4-21: HOCM-Begleittherapie gemäß der zVT zu Baseline in der Studie EXPLORER-HCM.....	118

Tabelle 4-22: Anpassungen der HOCM-Begleittherapie im weiteren Verlauf der Studie EXPLORER-HCM.....	119
Tabelle 4-23: Vitalparameter der Patient:innen zu Baseline in der Studie EXPLORER-HCM.....	121
Tabelle 4-24: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie EXPLORER-HCM.....	123
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts <i>klinisches Ansprechen</i>	131
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>klinisches Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt <i>klinisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Zusatzanalyse (Verbesserung der NYHA-Klasse).....	134
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt <i>klinisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zusatzanalyse (Veränderung der <i>maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂)</i> zu Woche 30 gegenüber Baseline).....	136
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts <i>maximale Belastungszeit</i>	138
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline).....	140
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung)	141
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts <i>Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg</i>	143
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für die RPE-Skala nach Borg während der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Baseline und Woche 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung der AUC zu Woche 30 gegenüber Baseline).....	147
Tabelle 4-39: Operationalisierung der <i>ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität</i> ..	149
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analysen (binäre Endpunkte).....	152
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität</i> aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analysen (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline)	153
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts <i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i>	160
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für alle Domänen und den Gesamtscore für den Fragebogen HCMSQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen	163
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C</i> ..	168
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und ergänzende Analyse	170
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S</i> ..	171
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und ergänzende Analyse	173
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts <i>allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS</i>	175
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt <i>allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS</i> aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen	178
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i>	180

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für die Summenscores des KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen	183
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts <i>Verträglichkeit</i>	188
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Verträglichkeit</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verträglichkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Hauptkategorien	190
Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil I)	194
Tabelle 4-67: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil II).....	197
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EXPLORER-HCM (Teil I)	199
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EXPLORER-HCM (Teil II).....	202
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>klinisches Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung der maximalen Belastungszeit)	210
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>maximale Belastungszeit</i> aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung)	213
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für den Endpunkt <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	234
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	234
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	235
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	235

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	237
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	238
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	241
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-87: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM.....	246
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM.....	251
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	258
Tabelle 4-90 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten	271
Tabelle 4-91 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten	272
Tabelle 4-92 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Datenbank nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten	272
Tabelle 4-93 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClincialTrials.gov	274
Tabelle 4-94 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO.....	274
Tabelle 4-95 (Anhang): Suche in Studienregistern in EU-CTR	275
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-HCM.....	285
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EXPLORER-HCM.....	309

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mittlerer LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM.....	21
Abbildung 4-2: Algorithmus zur Bestimmung des Borg-Scores zur maximalen Belastungszeit.....	61
Abbildung 4-3 Zeit-Borg-Kurve und AUC (Illustration).....	62
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-5: Mittlerer LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM.....	115
Abbildung 4-6: Mittlere LVEF im Studienverlauf bis Woche 38 der Studie EXPLORER-HCM.....	116
Abbildung 4-7: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM.....	122
Abbildung 4-8: Absolute Herzfrequenz im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM	122
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung zu Woche 30.....	142
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des LVOT-Gradienten in Ruhe basierend auf dem MMRM.....	156
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver basierend auf dem MMRM	157
Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung des NT-proBNP basierend auf dem MMRM.....	157
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der septalen Wanddicke basierend auf dem MMRM.....	158
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der posterioren Wanddicke basierend auf dem MMRM.....	158
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der <i>Domäne Kurzatmigkeit des HCMSQ</i> basierend auf dem MMRM.....	165
Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der <i>Domäne Fatigue des HCMSQ</i> basierend auf dem MMRM.....	166
Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der <i>Domäne kardiovaskuläre Symptome des HCMSQ</i> basierend auf dem MMRM.	166
Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung des <i>Gesamtscores des HCMSQ</i> basierend auf dem MMRM.....	167
Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung der <i>EQ-5D-5L VAS</i> basierend auf dem MMRM.....	179
Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des <i>TSS des KCCQ</i> basierend auf dem MMRM.....	186
Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung des <i>CSS des KCCQ</i> basierend auf dem MMRM.....	186
Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung des <i>OSS des KCCQ</i> basierend auf dem MMRM	187

Abbildung 4-23 (Anhang): *Flow-Chart* für Studie EXPLORER-HCM 307

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AHA	<i>American College of Cardiology</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
AUC	<i>Area under the Curve</i>
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol-Myers Squibb
cGMP	<i>Current Good Manufacturing Practice</i>
CMH	Cochran-Mantel Haenszel-Test
CO ₂	Kohlendioxid
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPET	<i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i>
CRF	Datenerhebungsformular (<i>Case Report Form</i>)
CRM	<i>Cardiac Magnetic Resonance Imaging</i>
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CSS	<i>Clinical Summary Score</i>
CYP2C19	Cytochrom P450 (CYP) 2C19
DILI	<i>Drug-induced liver injury</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	<i>Peak velocity of early diastolic transmitral flow</i>
ECHO	Echokardiographie
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOS	Studienende (<i>End of Study</i>)
EOT	Ende der Behandlungsphase (<i>End of Treatment</i>)

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Europäische Union
e'	<i>Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HCMSQ	<i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>
HLGT	<i>High level group term</i>
HNCM	Nicht-obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
hsTN-I	Hochsensitives Troponin-I
ICC	Interklassen Koeffizienten
ICD	Implantierter Kardioverter-Defibrillator
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to Treat Population</i>
IVS	Interventrikuläre Septendicke
IXRS	<i>Interactive Response System</i>
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KI	Konfidenzintervall
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LVCO	Linksventrikuläres Herzzeitvolumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVFS	Linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MID	Klinische Relevanzschwelle (<i>Minimal Important Difference</i>)
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>
MR	Mitralregurgitation
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MWD	<i>Differenz der mittleren Veränderungen</i>
N	Anzahl ausgewerteter Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NE	Nicht schätzbar (<i>not estimatable</i>)
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OSS	<i>Overall Summary Score</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PK	Plasmakonzentration
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
pVO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RER	Respiratorischer Quotient
RPE	<i>Rating of Perceived Exertion</i>
RR	Relatives Risiko
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SAM	Systolische Vorwärtsbewegung (<i>Sytolic Anterior Motion</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
SoB	<i>Shortness of Breath</i>
SOC	System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>)

Abkürzung	Bedeutung
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
TASH	Perkutane Alkoholablation des Septums
TEAE	Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (<i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSS	<i>Total Symptom Score</i>
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VCO ₂	Maximale Kohlendioxidabgabe
VE	Ventilation
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Zusatznutzen für die Therapie mit Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) der *New-York-Heart-Association*-(NYHA-)Klasse II–III bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und wie ist dieser Zusatznutzen in Bezug auf Ausmaß und Aussagesicherheit zu bewerten?

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Mavacamten in diesem Anwendungsgebiet wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 12. August 2021 (2021-B-179) gemäß § 8 Abs. 1. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wie folgt festgelegt [1]:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Zu den im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommenden Komparatoren erläuterte der G-BA:

„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).“

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der vom G-BA festgelegten zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) der Evidenzstufe 1b mit hoher Aussagesicherheit für einen direkten Vergleich mit der zVT eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Die Fragestellung wird durch die pivotale Zulassungsstudie EXPLORER-HCM beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde [2]. In der Studie EXPLORER-HCM wurde Mavacamten mit Placebo verglichen. In beiden Studienarmen war eine HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen vorgesehen. Die in der Studie EXPLORER-HCM im Vergleichsarm verabreichte HOCM-Begleittherapie entspricht der vom G-BA festgelegten zVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Der medizinische Nutzen von Mavacamten zur Behandlung der HOCM wurde bereits im europäischen Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) festgestellt [3].

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Die HOCM ist eine schwere, meist genetisch bedingte, chronische Herzmuskelerkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris, Fatigue und belastungsinduzierten (Prä-)Synkopen [4-6]. Bei HOCM-Patient:innen – insbesondere bei jüngeren Patient:innen – besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und einen plötzlichen Herztod [7-10]. Das Krankheitsbild ist geprägt von einem progredienten Verlauf bei gleichzeitiger hoher Variabilität der Symptomatik [6, 11].

Infolgedessen sind Patient:innen in ihrer körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und dadurch in ihrem alltäglichen Leben stark eingeschränkt. Zudem berichten Patient:innen von erheblichen psychischen Belastungen durch die Erkrankung. Diese können sich beispielsweise in Ängsten vor körperlich belastenden Situationen äußern. Häufig entwickeln die Patient:innen Depressionen und soziale Probleme, die auf die Einschränkungen im Alltag zurückzuführen sind [12, 13]. Die Summe der physischen und psychischen Einschränkungen führt – unabhängig vom Alter der Patient:innen – zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität [14-16].

Bisher stehen zur Behandlung der HOCM keine zielgerichteten medikamentösen Therapien zur Verfügung. 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 [4, 5].

Mit nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem können aufgrund von Nebenwirkungen häufig keine therapeutisch wirksamen Dosierungen bei gleichzeitig akzeptabler Verträglichkeit erreicht und damit die Symptomatik nicht ausreichend verbessert werden. Die betroffenen Patient:innen bleiben jedoch auch bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie oft symptomatisch [17]. Speziell für schwer symptomatische HOCM-Patient:innen werden invasive Septumreduktionsverfahren empfohlen: Die Alkoholseptumablation (ASA), die synonym als Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) bezeichnet wird, und die chirurgische Myektomie. Beide Verfahren gehen mit einem hohen Risiko für Komplikationen einher und müssen im Falle der ASA/TASH zudem in ca. 10 % der Fälle wiederholt durchgeführt werden [18-21].

In der Gesamtschau besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen, zielgerichteten, einfach einzusetzenden medikamentösen Therapien, die eine effektive Krankheitskontrolle bei gleichzeitig guter Verträglichkeit ermöglichen und zudem die stark eingeschränkte Lebensqualität von HOCM-Patient:innen deutlich verbessern können (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2).

Infolgedessen hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zum 24.08.2022 die Durchführung eines Härtefallprogramms gemäß § 2 Abs. 2 der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) zugestimmt. Dies soll Patient:innen bei Erkrankungen Abhilfe schaffen, bei denen ein Risiko für eine schwere Behinderung oder für einen lebensbedrohlichen Zustand gegeben ist und bei denen eine konventionelle Therapie mit zugelassenen oder genehmigten Arzneimitteln nicht zu einer zufriedenstellenden Behandlung führt [22].

Mit der Zulassung und Markteinführung von Mavacamten steht erstmalig ein Wirkstoff zur Behandlung von HOCM-Patient:innen zur Verfügung, der unmittelbar den krankheits-spezifischen Pathomechanismus der HOCM adressiert. Mavacamten wirkt mittels direkter, reversibler Myosininhibition – ein Mechanismus, der mit strukturellen Verbesserungen des Myokards assoziiert ist [23]. Abgesehen von der Fragestellung des zugrundeliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung konnte bereits an anderer Stelle mittels RCT nachgewiesen werden, dass mit einer Therapie unter Mavacamten die Notwendigkeit für die oben genannten, den Herzmuskel verändernden operativen Eingriffe stark reduziert werden kann [24].

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Mavacamten konnten in der Studie EXPLORER-HCM sehr starke Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen im Vergleich zur zVT gezeigt werden. Anhand von ergänzenden klinischen Endpunkten konnten darüber hinaus die genannten Verbesserungen klinisch weiter eingeordnet und die Wirksamkeit auf das Myokard näher beleuchtet werden.

Bei der Verträglichkeit muss berücksichtigt werden, dass in der Studie EXPLORER-HCM zusätzlich zur o. g. HOCM-Begleittherapie entweder Mavacamten im Behandlungsarm oder ein entsprechendes Placebo im Vergleichsarm gegeben wurden. Dabei zeigte Mavacamten im Vergleich zu einer Placebo-Gabe ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV bezieht sich der Zusatznutzen eines Arzneimittels auf den patientenrelevanten therapeutischen Effekt hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität [25].

Die Fragestellung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht.

Datenquellen

Es wurden ausschließlich RCT (Evidenzstudie 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Mavacamten in der zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation bzw. der zulassungsbegründenden Studie	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	A3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Vergleichstherapie		Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	A6 Studiendauer (A6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Englisch oder Deutsch	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	-	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) ^b
<p>A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = <i>EU Clinical Trials Register</i>; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICTRP = <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; NYHA: <i>New York Heart Association</i>; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = <i>World Health Organization</i></p> <p>a. Definition der Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA im Beratungsgespräch am 12.08.2021 (2021-B-179) [1]: „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, Calciumkanal-Blocker (Verapamil oder Diltiazem).“</p> <p>b. Nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der <i>Cochrane Library</i>.</p>		

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens in einem Punkt nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen.

In der systematischen Recherche wurde eine direkt vergleichende Studie für die Therapie mit Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen HOCM (NYHA-Klasse II–III) bei Erwachsenen gegenüber der zVT des G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ identifiziert: Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie EXPLORER-HCM untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten im Vergleich zu einer Placebo-Gabe [2]. In beiden Studienarmen war eine HOCM-Begleittherapie, bestehend u. a. aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen vorgesehen. Die in der Studie EXPLORER-HCM im Vergleichsarm verabreichte HOCM-Begleittherapie entspricht der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT EXPLORER-HCM sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 und in Anhang 4-E ausführlich dokumentiert. Die Darstellung des Designs und der Methodik erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts.

Die Studie EXPLORER-HCM zeichnet sich durch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und auf Endpunktebene und somit eine hohe Aussagesicherheit aus (siehe Anhang 4-F).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird im vorliegenden Dossier auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie EXPLORER-HCM bewertet.

Die Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen. Für eine aussagekräftige Untersuchung des Therapieeffekts von Mavacamten wurde in der Studie EXPLORER-HCM eine stabile Einstellung der Patient:innen auf ihre individuell benötigte HOCM-Begleittherapie vor Studienbeginn sowie während des Studienverlaufs angestrebt. Zudem wurde die Einstellung der Begleittherapie laufend überprüft. Neben der Symptomatik bieten wichtige kardiale Parameter wie z. B. die Herzfrequenz oder der Blutdruck den Prüfärzt:innen Hinweise auf die Güte der Einstellung der HOCM-Begleittherapie. Notwendige Anpassungen bis hin zur Beendigung der Begleittherapie konnten im Ermessen der Prüfärzt:innen während der gesamten Studie vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.4). Die HOCM-Begleittherapie im Vergleichsarm der Studie EXPLORER-HCM (im Folgenden: zVT-Arm) entspricht somit einer adäquaten Umsetzung der zVT des G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gemäß Festlegung des G-BA.

Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten

Des Weiteren wurden die Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM auf eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Mavacamten-Dosierung eingestellt. Diese Dosierung wurde sowohl mittels Plasmakonzentrationsmessung als auch mittels Echokardiographie im weiteren Behandlungsverlauf kontinuierlich überwacht und bei Bedarf angepasst (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen diente insbesondere der LVOT-Gradient als Maß für die wirksamkeitsbezogene Güte der Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten [4]. Dieser ist auch gemäß den relevanten Leitlinien einer der entscheidenden klinischen Parameter bei der Steuerung und Anpassung der Therapie im Anwendungsgebiet HOCM.

In der Studie EXPLORER-HCM konnte bereits nach 4 Wochen der LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Mavacamten-Arm deutlich reduziert werden (im Mittel von 72,4 auf 41,0 mmHg). Anschließend wurde nach 12 Wochen eine Einstellung der Patient:innen im Zielkorridor von durchschnittlich unter 30 mmHg erreicht. Im weiteren Studienverlauf war im Mavacamten-Arm ein nahezu konstantes Niveau des LVOT-Gradienten bis zum Ende der Behandlungsphase zu beobachten. Insgesamt zeigte sich daher eine wirksame Dosiereinstellung von Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM (siehe Abbildung 4-1).

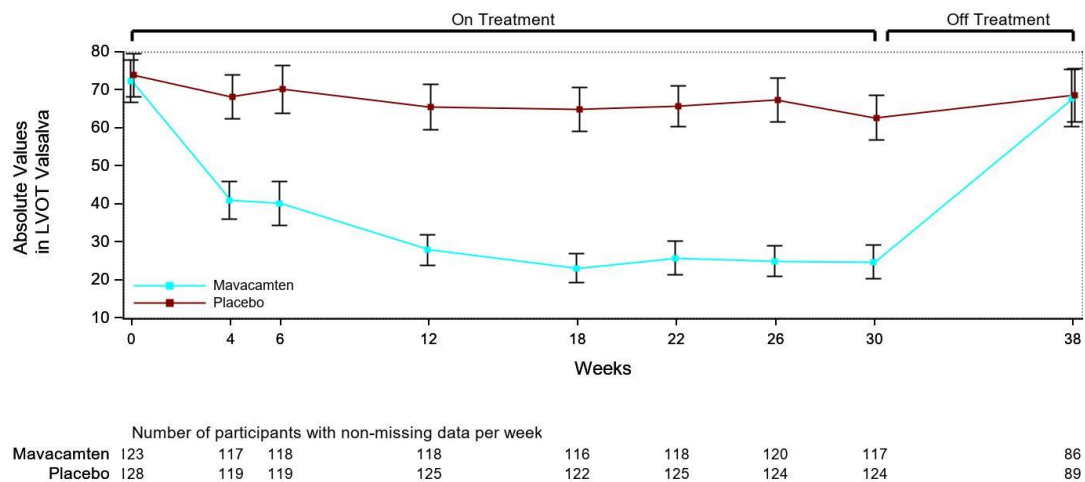


Abbildung 4-1: Mittlerer LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM

Ferner kann in der Studie EXPLORER-HCM nach Beendigung der Behandlung mit Mavacamten (zu Woche 30) bis Woche 38 eine rasche Rückkehr des Gradienten auf das Ausgangsniveau beobachtet werden. Somit ist von einem reversiblen Behandlungseffekt von Mavacamten auszugehen.

Gleichzeitig lässt die LVEF, die als Verträglichkeitsparameter zur Vermeidung einer zu hohen Dosierung dient, den Schluss zu, dass die Patient:innen im Mavacamten-Arm eine verträgliche Dosierung im Behandlungsverlauf erhalten haben (siehe Abbildung 4-6).

Statistische Analyseergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

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

In Tabelle 4-2 sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zusammengefasst. Das

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

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM

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

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-TSS ^d	MWD = 7,60 [3,68; 11,52] 0,0002	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
KCCQ-CSS ^d	MWD = 9,06 [5,46; 12,66] < 0,0001	
KCCQ-OSS ^d	MWD = 9,13 [5,46; 12,80] < 0,0001	
Verträglichkeit^f		
Schwere UE	RR = 0,89 [0,43; 1,85] 0,7573	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 1,21 [0,58; 2,53] 0,6092	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR = 2,19 [0,18; 26,21] 0,5346	
<p>CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMQS = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = <i>obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie</i>; HR = <i>Hazard Ratio</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; KI = <i>Konfidenzintervall</i>; MWD = <i>Differenz der mittleren Veränderungen</i>; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Rating of Perceived Exertion</i>; RR = <i>Relatives Risiko</i>; SUE = <i>schwerwiegendes UE</i>; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; UE = <i>unerwünschtes Ereignis</i></p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um ≥ 1,5 mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> (ii) Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>c. Operationalisiert als (i) Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline und (ii) Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30. Der Endpunkt „maximale Belastungszeit“ entspricht dem vom G-BA im Beratungsgespräch am 12. August 2021 (2021-B-349) als patientenrelevant bewerteten Endpunkt „Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung“ [26].</p> <p>d. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>e. Operationalisiert als jegliche Verbesserung zu Woche 30 (gegenüber Baseline für PGI-S).</p> <p>f. Die Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8 %) beobachtet.</p>		

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Die Spiroergometrie stellt eine zentrale Untersuchungsmethode zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen dar. Diese wurde in der Studie EXPLORER-HCM anhand der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (*Cardiopulmonary Exercise Testing*, CPET) erfasst. Dabei wird ein standardisiertes Belastungsprotokoll verwendet, bei dem die Patient:innen auf einem Laufband oder Fahrradergometer einer kontrollierten körperlichen Belastung ausgesetzt werden. Diese Belastung wird im Verlauf der Untersuchung alle zwei Minuten sukzessive gesteigert. Ziel ist die rasche Ausbelastung der Patient:innen in Form eines Abbruchs der Belastungsuntersuchung, wobei das Protokoll auf maximal 22 Minuten ausgelegt ist. Der Abbruchzeitpunkt ist als maximale Belastungszeit definiert. Während der Untersuchung werden verschiedene EKG- sowie Atemgas-Parameter (wie z. B. die maximale Sauerstoffaufnahme pVO_2) erhoben. Außerdem wurden die Patient:innen in der Studie EXPLORER-HCM aufgefordert, ihr individuelles Belastungsempfinden gemäß der RPE-Skala nach Borg in regelmäßigen Abständen während der Untersuchung zu berichten. Aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wurden folgende Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

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

Klinisches Ansprechen

Für den Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mavacamten. So zeigten 36,6 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 17,2 % im zVT-Arm ein klinisches

Ansprechen zu Woche 30 (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,36; 3,31], p-Wert = 0,0009). Der Effekt des primären Endpunkts spiegelt sich in dessen beiden Einzelkomponenten wider und beschreibt sowohl einen Rückgang der Symptomatik als auch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit:

1. Hinsichtlich der Einzelkomponente *Verbesserung der NYHA-Klasse* konnten – statistisch signifikant – deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm (65 %) eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline verzeichnen als im zVT-Arm (31,3 %) (RR [95 %-KI] = 2,06 [1,55; 2,73]), p-Wert \leq 0,0001) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

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

2. Bei der Einzelkomponente *maximale Sauerstoffaufnahme (pVO₂)* wiesen die Patient:innen zu Baseline einen Wert von 18,95 mL/kg/min im Mavacamten-Arm bzw. 19,90 mL/kg/min im zVT-Arm auf. Der Vergleich zwischen Baseline und Woche 30 zeigte eine mittlere Veränderung der pVO₂ um 1,28 mL/kg/min im Mavacamten-Arm und um 0,07 mL/kg/min im zVT-Arm.

Insgesamt ergab sich für die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung der pVO₂ um 1,35 mL/kg/min (MWD [95 %-KI]: 1,35 [0,58; 2,12], p-Wert = 0,0006) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

Zur weiteren Einordnung dieses Effekts im Sinne der Nutzenbewertung muss zunächst festgehalten werden, dass der Parameter pVO₂ bereits bei gesunden Menschen etwa in der Sportmedizin ein etablierter und langfristig bewährter Indikator für die Veränderung der Leistungsfähigkeit eines Sportlers darstellt [27]. So wird die pVO₂ zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und eines ausreichenden Trainings herangezogen.

Ferner ist die pVO₂ bei verschiedenen kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen der Goldstandard zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit [28]. Im Bereich der HCM wird darüber hinaus von der EMA eine mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene pVO₂ als primärer Endpunkt für klinische Studien zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von Patient:innen empfohlen. Die gemessene Effektgröße sollte dabei laut EMA klinisch relevant sein und mit patientenberichteten Endpunkten übereinstimmen [29].

Diverse Studien zeigen mehrheitlich, dass Verbesserungen der pVO₂ zwischen 1 und 3 mL/kg/min für HCM-Patient:innen nach Durchführung verschiedener therapeutischer Maßnahmen u. a. mit einer deutlichen Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod, Herztransplantationen oder Tod jeglicher Ursache assoziiert sind und dementsprechend als klinisch relevant angesehen werden können [30-34].

Somit konnte in der Studie EXPLORER-HCM ein bedeutsamer Effekt von Mavacamten auf die pVO₂ gezeigt werden.

Zusammenfassend sind beide Einzelkomponenten des Endpunkts *klinisches Ansprechen* (NYHA-Klasse und pVO₂) im klinischen Alltag wichtige Maße für die Symptomatik und die Leistungsfähigkeit der Patient:innen und somit unmittelbar patientenrelevant. Aus der deutlichen Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT im kombinierten Endpunkt *klinisches Ansprechen* im Sinne einer deutlichen Linderung der Symptomlast und einer Verbesserung der funktionellen Einschränkung der Patient:innen unter Mavacamten resultiert ein patientenrelevanter und im Anwendungsgebiet HOCM bedeutsamer Therapieeffekt.

Maximale Belastungszeit

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

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

Die maximale Belastungszeit wurde zudem mittels Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung) evaluiert. Zu Baseline betrug die mediane maximale Belastungszeit im Mavacamten-Arm 9,57 Minuten (95 %-KI: [8,85; 10,17]) und im zVT-Arm 9,98 Minuten (95 %-KI: [9,13; 11,00]). Zu Woche 30 erhöhte sich die mediane maximale Belastungszeit auf 10,33 Minuten im Mavacamten-Arm (95 %-KI: [9,98; 11,17]), während sie sich im zVT-Arm auf 9,40 Minuten (95 %-KI: [8,75; 9,98]) reduzierte. Somit konnte eine verbesserte maximale Belastungszeit zu Woche 30 um ca. eine Minute zugunsten von Mavacamten festgestellt werden. Das resultierende statistisch signifikante HR betrug 0,67 (95 %-KI: [0,51; 0,88], p-Wert = 0,0047), was einer Reduktion des Risikos für einen vorzeitigen Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30 um 33 % im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm entspricht.

Die mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene maximale Belastungszeit beschreibt unmittelbar die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen und ist demnach direkt patientenrelevant [26]. Ziel der Belastungsuntersuchung ist es, eine rasche Ausbelastung der Patient:innen bis hin zum Abbruch zu erreichen. Vor diesem Hintergrund ist der in beiden Operationalisierungen beobachtete Unterschied der maximalen Belastungszeit (zu Woche 30 gegenüber Baseline) ein relevanter Therapieeffekt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die wesentliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen insbesondere zum Ende des Unter-

suchungsverlaufes äußert. Eine Verzögerung des Abbruchs bedeutet hierbei, dass der/die Patient:in die Phase der höchsten Anforderung länger durchhalten kann. Dies führt entweder dazu, dass die maximal erreichte Belastungsstufe deutlich länger durchlaufen werden kann, oder es dem/der Patient:in sogar möglich ist, eine höhere Belastungsstufe gemäß Protokoll zu erreichen.

Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

Die RPE-Skala nach Borg ist ein etabliertes Bewertungsverfahren, um die empfundene Belastung aufgrund einer aktuellen körperlichen Aktivität zu erfassen. Die RPE-Skala nach Borg wird in der Studie EXPLORER-HCM im Rahmen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung in regelmäßigen Abständen erhoben.

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

Ergänzende klinische Endpunkte zur Einordnung der Therapieeffekte

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Endpunkte betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Vollständiges klinisches Ansprechen ^b	RR = 34,44 [4,75; 249,70] 0,0005
LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung ^c	RR = 3,46 [2,37; 5,05] < 0,0001
Abwesenheit SAM ^d	RR = 2,43 [1,80; 3,27] < 0,0001
Abwesenheit MR ^{e,f}	RD = 8,96 [3,63; 14,28] p = 0,0010

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
LVOT-Spitzengradient in Ruhe ^g	MWD = -32,09 [-37,35; -26,82] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient unter Valsalva-Manöver ^g	MWD = -37,59 [-44,12; -31,07] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient nach Belastung ^g	MWD = -35,60 [-43,15; -28,06] < 0,0001
NT-proBNP ^g	MWD = -921,77 [-1.120,44; -723,09] < 0,0001
Septale Wanddicke ^g	MWD = -1,23 [-1,58; -0,89] < 0,0001
Posteriore Wanddicke ^g	MWD = -0,80 [-1,16; -0,44] < 0,0001
Metabolische Äquivalente (MET) ^g	MWD = 0,39 [0,17; 0,60] 0,0006
<p>KI = Konfidenzintervall; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MR = Mitralklappenregurgitation; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradiententypen (in Ruhe, durch Valsalva-Manöver, nach Belastung).</p> <p>c. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient \geq 50 mmHg zu Baseline.</p> <p>d. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.</p> <p>e. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.</p> <p>f. n/N (%) = Mavacamten^a: 10/111 (9,0); Placebo^a: 0/120 (0,0). Da im zVT-Arm keine Ereignisse beobachtet werden konnten, ist eine Bestimmung des RR nicht möglich. Ersatzweise wird daher die RD berichtet.</p> <p>g. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p>	

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

Beide Faktoren werden im Endpunkt vollständiges Ansprechen erfasst, der operationalisiert ist als eine Reduktion des LVOT auf < 30 mmHg und eine gleichzeitige Verbesserung auf NYHA-Klasse I zu Woche 30. Somit kann das Erreichen eines vollständigen Ansprechens dahingehend interpretiert werden, dass die Kriterien zur Diagnose der HOCM **nicht** länger erfüllt sind. Bei der Auswertung des vollständigen Ansprechens erreichten 27,4 % der Patient:innen im

Mavacamten-Arm ein vollständiges Ansprechen zu Woche 30 und lediglich 0,8 % im zVT-Arm (RR [95 %-KI]: 34,4 [4,8; 249,7], p-Wert = 0,0005) (siehe Tabelle 4-3).

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

Fazit zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit

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

- So konnten deutliche Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit klinisch relevanten Ausmaßes in Form der maximalen Belastungszeit nachgewiesen werden.
- Diese Ergebnisse spiegeln sich sowohl in der subjektiven Einschätzung der Patient:innen (Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg) als auch in der objektiven und etablierten Messmethode der pVO₂ wider.
- Zudem äußerte sich der positive Therapieeffekt von Mavacamten im Vergleich zur zVT in der Reduktion der Symptomatik, wodurch ein wesentlicher Anteil der Patient:innen unter Mavacamten eine Verbesserung der NYHA-Klasse oder gar ein vollständiges Ansprechen erreichen konnte.
- Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der Ergebnisse der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

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

Vor dem Hintergrund einer stark eingeschränkten **körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit** der Patient:innen im Anwendungsgebiet HOCM lässt sich folgende Bewertung festhalten: Aus den gezeigten Vorteilen von Mavacamten im Vergleich zur zVT im klinischen Ansprechen, der maximalen Belastungszeit sowie dem Belastungsempfinden, die mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte untermauert werden konnten, stellt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens

dar. Daraus ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik

Der progrediente Krankheitsverlauf der HOCM ist insbesondere durch Leitsymptome wie Kurzatmigkeit, kardiovaskuläre Symptome und Fatigue gekennzeichnet [4, 5]. Die Ausprägung sowohl der HOCM-spezifischen als auch der allgemeinen Symptomatik wurde in der Studie EXPLORER-HCM durch den HCMSQ als auch mittels PGI-C bzw. PGI-S gemessen.

Der speziell für HCM-Patient:innen entwickelte Symptomfragebogen HCMSQ erfasst die o. g. HOCM-spezifischen Leitsymptome, die maßgeblich zum Leidensdruck der Patient:innen beitragen. Sowohl für alle drei Domänen – Kurzatmigkeit, kardiovaskuläre Symptome und Fatigue – als auch für den Gesamtscore zeigten sich zu Woche 30 große und statistisch signifikante Vorteile in klinisch relevantem Ausmaß zugunsten von Mavacamten (MWD [95 %-KI]: Kurzatmigkeit: -1,80 [-2,40; -1,20], p-Wert < 0,0001; Fatigue: -0,28 [-0,45; -0,12], p-Wert = 0,0009; Kardiovaskuläre Symptome: -0,62 [-0,90; -0,33], p-Wert < 0,0001; Gesamtscore: -0,94 [-1,29; -0,60], p-Wert < 0,0001).

Mittels der Fragebögen PGI-C und PGI-S wurde die allgemeine Symptomatik der Patient:innen abgefragt. Die Patient:innen berichteten die unmittelbare Veränderung der Schwere ihrer Symptome seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. den aktuellen Schweregrad ihrer Symptome. Für den Anteil der Patient:innen mit jeglicher Verbesserung gemäß PGI-C zu Woche 30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT (RR [95 %-KI]: 1,77 [1,45; 2,17], p-Wert = 0,0001). Aus dem Ergebnis lässt sich schließen, dass deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm eine Verbesserung der Symptomatik gemäß PGI-C zu Woche 30 berichteten (86,8%) als im zVT-Arm (48,7%). Für den PGI-S war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls signifikant (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,17; 2,13], p-Wert = 0,0030). So zeigten 54,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 33,9 % im zVT-Arm eine jegliche Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Baseline (RR [95 %-KI]: 2,12 [1,36; 3,31], p-Wert = 0,0009).

Fazit zur HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik

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

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

Allgemeiner Gesundheitszustand

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie EXPLORER-HCM wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den KCCQ-Fragebogen abgefragt. Der KCCQ wird in den drei aggregierten Scores *Total Symptom Score* (TSS), *Clinical Summary Score* (CSS) und *Overall Summary Score* (OSS) zusammengefasst. Der TSS kombiniert die Häufigkeit und die Schwere der Symptome. Für den CSS werden die Informationen aus dem TSS um die Domäne „körperliche Einschränkungen“ erweitert. Der OSS umfasst den CSS und die weiteren Domänen „soziale Einschränkungen“ und „Lebensqualität“. Somit beschreibt der KCCQ ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen.

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

Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT bei allen drei KCCQ-Summenscores ist aus klinischer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant. Die HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, bei der die Patient:innen aufgrund der ausgeprägten und variablen Symptomatik unter starken Einschränkungen im alltäglichen Leben und unter psychischen Problemen leiden, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken [4-6, 12]. Die beobachteten sehr starken Effekte zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT für alle drei KCCQ-Summenscores sind somit als großer therapeutischer Nutzen für HOCM-Patient:innen zu werten.

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

Verträglichkeit

In der Studie EXPLORER-HCM war *in beiden* Studienarmen eine HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen vorgesehen. Als *zusätzliche* Therapie kommt Mavacamten im Behandlungsarm oder Placebo im zVT-Arm der Studie zur Anwendung, was bei der Einordnung der Ergebnisse zur Verträglichkeit zu berücksichtigen ist.

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

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

Subgruppenanalysen

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie EXPLORER-HCM entspricht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet [35]. Alle Studienteilnehmer:innen wurden im Vereinigten Königreich, in Europa, Israel oder in den USA rekrutiert und behandelt. Die Behandlung der HOCM erfolgte insbesondere mit Arzneimitteln, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen.

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

Dieses Dosierungsschema wurde im Rahmen des Studienprogramms und des europäischen Zulassungsverfahrens von Mavacamten dahingehend weiterentwickelt, dass die Einstellung der Patient:innen für den behandelnden Arzt in der Praxis leichter umzusetzen und zugleich ebenso verträglich ist. Am Ende dieser Entwicklung wurde dementsprechend ein Dosierungsschema in die Fachinformation von Mavacamten aufgenommen, welches die Dosierungseinstellung und -überwachung auf Grundlage der echokardiographischen Parameter LVOT-Gradient und LVEF vorsieht [35]. Dabei entfällt die in der EXPLORER-HCM durchgeführte Messung der PK von Mavacamten.

Im Zuge dessen hat das Komitee für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) der EMA zudem einen intensiven Vergleich beider Dosierungsschemata hinsichtlich ihrer Wirksamkeit angestellt. Als Quintessenz seiner Untersuchung stellte das

CHMP abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden kann [3].

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

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt. Die Fachinformation empfiehlt für diese Patient:innen eine Startdosis von 2,5 mg Mavacamten einmal täglich und eine maximale Dosis von 5 mg einmal täglich [35]. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patient:innen im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patient:innen im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext [36, 37].

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

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

- Die Patient:innen profitierten bedeutsam in Form einer Verbesserung ihrer körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinisch relevantem Ausmaß.
- Zudem konnte eine deutliche Reduktion des LVOT-Gradienten erreicht werden. Zusammen mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte lässt dies den

Schluss auf eine potenziell strukturelle Verbesserung des Myokards durch Mavacamten zu, was ebenfalls weit über die Wirksamkeit der zVT hinaus geht.

- Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten konnte durch subjektive und objektive Endpunkte aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gleichermaßen untermauert werden: Der Endpunkt pVO_2 , der den Goldstandard zur Messung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinischen Studien darstellt, der maximalen Belastungszeit sowie dem patientenberichteten Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg.
- Es zeigte sich eine ausgeprägte und bislang nicht erreichte Reduktion der Symptomlast für HOCM-Patient:innen. So wurde mit verschiedenen validierten Fragebögen wie dem HCMSQ, dem PGI-S und dem PGI-C sowohl der Therapieeffekt auf die HOCM-spezifische als auch auf die allgemeine Symptomatik nachgewiesen.
- Aus klinischer Perspektive konnte der deutliche Rückgang der Symptomatik mit der starken und statistisch signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse als objektive Beurteilung des Patienten dargelegt werden.
- Zudem erreichten 27,4 % der Patienten unter Mavacamten sogar eine Beseitigung der Diagnosekriterien der HOCM gemessen anhand des Endpunkts vollständiges Ansprechen.
- Der allgemeine Gesundheitszustand der HOCM-Patienten konnte auf Grundlage der EQ-5D-5L VAS in bislang nicht erreichtem Ausmaß verbessert werden.
- Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des KCCQ, zeigte zusätzlich die umfassende Erleichterung hinsichtlich der starken physischen und psychischen Einschränkungen einhergehend mit einer HOCM.
- Die Gesamtschau der patientenberichteten Endpunkte in Kombination mit dem Ergebnis des Endpunkts pVO_2 erfüllen die Kriterien der EMA für einen klinisch relevanten Therapieeffekt [29].
- Die überlegene Wirksamkeit von Mavacamten geht mit einem guten Verträglichkeitsprofil einher, was in der Studie EXPLORER-HCM trotz zusätzlicher Gabe von Mavacamten zu einer HOCM-Begleittherapie im Behandlungsarm gezeigt werden konnte. Es ergaben sich im Vergleich zum zVT-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sowohl die ausgeprägte Wirksamkeit als auch die gute Verträglichkeit von Mavacamten sind insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen nicht zielgerichteten medikamentösen Therapielandschaft, bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem, zu werten. Nicht zuletzt aufgrund dosislimitierender Nebenwirkungen können mit

diesen Arzneimitteln häufig keine therapeutisch wirksamen Dosierungen erzielt werden, woraus sich ein sehr hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen, innovativen und wirksamen Therapieoptionen ergibt.

Zusammenfassend ergibt sich für Mavacamten eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der sich in einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, einer Abschwächung der HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit insgesamt einer für die Patient:innen spürbaren Verbesserung der HOCM-Erkrankung äußert. Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung der folgenden Fragestellung:

Gibt es einen medizinischen Zusatznutzen für die Therapie mit Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen HOCM der NYHA-Klasse II–III bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und wie ist dieser Zusatznutzen in Bezug auf Ausmaß und Aussagesicherheit zu bewerten?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 A Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie EXPLORER-HCM dargestellt.

Patientenpopulation

Entsprechend der Zulassung von Mavacamten bezieht sich das vorliegende Modul 4 A auf die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Mavacamten bei erwachsenen Patient:innen mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III [35].

Intervention

Die zu prüfende Intervention ist Mavacamten. Die Bewertung von Mavacamten erfolgt für alle gemäß Fachinformation nachweislich wirksamen Dosierungen, die in der pivotalen Studie geprüft wurden [35]. Die Dosisspanne von Mavacamten beträgt 2,5 bis 15 mg einmal täglich (2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg).

Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zVT untersucht.

Folgende zVT für Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 12. August 2021 (2021-B-179) festgelegt [1]:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Weiterhin erläuterte der G-BA zu den im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommenden Wirkstoffen:

„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)“

Bristol-Myers Squibb (BMS) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

Die Fragestellung wird anhand der in Tabelle 4-4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht.

Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
Morbidität	<p>Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatzanalyse: Maximale Sauerstoffaufnahme (pVO₂)^c ○ Zusatzanalyse: NYHA-Klasse^d • Maximale Belastungszeit^b • Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg^c <p>HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCMSQ^c • PGI-C^d • PGI-S^d <p>Allgemeiner Gesundheitszustand</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L VAS^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • KCCQ^c
Verträglichkeit^e	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE • Schwerwiegende UE • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von klinischem Interesse und UESI
<p>EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Rating of Perceived Exertion</i>; pVO₂ = maximale Sauerstoffaufnahme; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse</p> <p>a. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> (ii) Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>b. Operationalisiert als (i) Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline und (ii) Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30. Der Endpunkt „Maximale Belastungszeit“ entspricht dem von BMS im Rahmen der Beratungsanforderung 2021-B-349 als „Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung“ umschriebenen Endpunkt, der vom G-BA als patientenrelevant bewertet wurde [26].</p> <p>c. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>d. Operationalisiert als jegliche Verbesserung zu Woche 30 (gegenüber Baseline für PGI-S und NYHA-Klasse).</p>	

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
e.	Die Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8%) beobachtet.

Im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8 %) beobachtet. Infolgedessen werden keine separaten Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität präsentiert, sondern diese im Rahmen der Verträglichkeit dargestellt.

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

Tabelle 4-5: Ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit

Endpunktkategorie	Ergänzende Endpunkte
Morbidität	Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen^a • LVOT-Spitzengradient (in Ruhe, unter Valsava-Manöver, nach Belastung)^b • Systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM)^c • Mitralklappeninsuffizienz (MR)^d • NT-proBNP (kardialer Marker der Schwere einer Herzinsuffizienz)^e • Wanddicken (septal, posterior)^e • Metabolische Äquivalente (MET)^e
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF^f • Jegliche UE • Jegliche UE nach SOC/PT
<p>LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = Metabolisches Äquivalent; MR = Mitralklappeninsuffizienz; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PT = <i>Preferred Term</i>; SAM = Systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe; SOC = System-Organ-Klasse; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Operationalisiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle 3 Gradiententypen (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung).</p> <p>b. Operationalisiert als (i) Veränderung des LVOT-Spitzengradienten (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung) zu Woche 30 gegenüber Baseline und (ii) als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient \geq 50 mmHg zu Baseline.</p> <p>c. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient \geq 50 mmHg zu Baseline.</p> <p>d. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.</p> <p>e. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>f. Operationalisiert als Verlaufskurve bis Woche 38.</p>	

Nähere Angaben zu den im vorliegenden Modul 4 A dargestellten patientenrelevanten und ergänzenden klinischen Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.

Studientyp

Es werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) mit hoher Aussagesicherheit eingeschlossen. In den RCT muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit erhoben und berichtet werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der nachfolgend beschriebenen Informationsbeschaffung war es, die bestverfügbare Evidenz zum Zusatznutzen von Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs gegenüber der zVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-6.

Patientenpopulation

Es wurden gemäß der Fragestellung für das vorliegende Dossier Studien zur Behandlung Erwachsener (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III eingeschlossen.

Intervention

Die zu prüfende Intervention ist Mavacamten. Die Bewertung von Mavacamten erfolgt für alle gemäß aktueller Fachinformation [35] nachweislich wirksamen Dosierungen, die in der pivotalen Studie geprüft wurden. Die Dosisspanne von Mavacamten beträgt 2,5 bis 15 mg einmal täglich (2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg).

Vergleichstherapie

Als relevante Vergleichstherapie wurde die vom G-BA festgelegte zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ definiert [1]. Gemäß den weiteren Ausführungen des G-BA zur zVT werden Propranolol und nicht-vasodilatierende Betablocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) und – sofern Betablocker nicht ausreichend sind – Calciumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) als geeignete Komparatoren erachtet [1].

Endpunkte

Das Einschlusskriterium „Endpunkte“ wurde als erfüllt angesehen, wenn mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte in mindestens einer der folgenden Kategorien berichtet war:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientyp und Studiendauer

Es werden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) mit einer Mindestdauer von ≥ 24 Wochen in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Sprache

Das Einschlusskriterium „Sprache“ wurde als erfüllt angesehen, wenn die entsprechenden Publikationen oder Ergebnisberichte in englischer oder deutscher Sprache verfügbar waren.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Dokumente so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines klinischen Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Berichte nur in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Registereintrag

In der Literaturdatenbank der *Cochrane Library* sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Gemäß Anforderungen der Dossiervorlage wird eine separate Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und der *International Clinical Trials Registry Platform der World Health Organization* (WHO ICTRP) gefordert. Entsprechende Treffer sollten somit über die Suche in den Studienregistern identifiziert werden können, sodass sie im Rahmen der bibliographischen

Literaturrecherche ausgeschlossen werden können. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand dieses Selektionskriteriums ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden.

Tabelle 4-6: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Mavacamten in der zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation bzw. der zulassungsbegründenden Studie	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	A6 Studiendauer (A6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Englisch oder Deutsch	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	-	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) ^b

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; NYHA: *New York Heart Association*; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

a. Definition der Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA im Beratungsgespräch am 12.08.2021 (2021-B-179) [1]: „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, Calciumkanal-Blocker (Verapamil oder Diltiazem).“

b. Nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der *Cochrane Library*.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine direkt vergleichende Studie für die Behandlung der symptomatischen HOCM der NYHA-Klasse II–III bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie EXPLORER-HCM.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 23.05.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 [38] verwendet. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten wurde am 24.05.2023 in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchgeführt. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien zu überprüfen, wurde anschließend in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (*Clinical Data*) und des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) nach den aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern identifizierten, relevanten Studien gezielt gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet. Zusätzlich wurde die Recherchestrategie zeitlich anhand des Status der Studie eingeschränkt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 24.05.2023 durchsucht, und zwar nach der Intervention (Mavacamten), dem Handelsnamen (CAMZYOS®) sowie Studiennamen und -nummer (EXPLORER-HCM, NCT03470545) von Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern und/oder Studienergebnisdatenbanken als relevant identifiziert wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate manuell identifiziert und entfernt.

Die Bewertung und die Selektion der Studien erfolgten durch zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der klinische Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*) bzw. die vorliegende Publikation der eingeschlossenen Studie EXPLORER-HCM herangezogen [2, 39, 40].

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene Informationen zu folgenden Aspekten bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Falls bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Andernfalls wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nach den Vorlagen der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des *Intention-To-Treat*-(ITT-)Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten aus der Bewertung; die entsprechenden Resultate wurden unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit diskutiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³- bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart.

Studienziel, Studiendesign, die Intervention, Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden anhand der Items 2b bis 6 beschrieben.

Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patient:innen zu den Gruppen (*allocation concealment*), die Verblindung von Patient:innen und Behandler:innen sowie die adäquate Anwendung der statistischen Analysemethoden zur Bewertung der Zielkriterien und ggf. zur Durchführung von Subgruppenanalysen wurden anhand der Items 7 bis 12 beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v. a. der Patient:innenfluss berücksichtigt, d. h. die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patient:innen, der tatsächlich behandelten Patient:innen sowie der Patient:innen, die in die Analyse eingingen. Studienabbrüche sind ebenfalls beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und der Nachbeobachtung sind ebenso dargestellt wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte wurden die Items 13 und 14 herangezogen.

Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand des Flow-Charts aus dem CONSORT dargestellt (s. Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (siehe Tabelle 4-6) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet Erwachsene mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III.

Für die Studie EXPLORER-HCM, die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegt, wurden vor dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation demografische, krankheits- und therapie-spezifische Charakteristika berichtet. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1).

Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnie
- Geographische Region
- Körpergröße
- Körpergewicht
- *Body Mass Index* (BMI)
- Körperoberfläche (KO)

HOCM-Begleittherapie

- Betablocker
- Calciumantagonisten

Charakteristika der kardiovaskulären Funktion

- N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)
- Linksatrialer Volumenindex (LAVI)
- LVEF in Ruhe
- LVOT-Gradient in Ruhe
- Hochsensitives Troponin-I (hsTN-I)
- E/e'-Durchschnitt
- E/e' (lateral)
- E/e' (septal)
- E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN
- E/e' lateral > 14 oder hsTN-I > ULN
- E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN
- Maximale Wanddicke des linken Ventrikels

- Pathogene HCM-Mutationen
- Krankheitsdauer der HOCM
- NYHA-Klasse
- Septumreduktionstherapie (SRT) in der Anamnese
- Implantierter Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- Hypertonie in der Anamnese

Sonstige Parameter

- Kreatinin-Clearance (CrCl)
- Metabolischer CYP2C19-Phänotyp
- Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband, Fahrradergometer)
- Einwilligung zur CMR-Substudie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen [25]:

Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Darstellung
Morbidität	
<i>Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit</i>	
Klinisches Ansprechen ^a	Anteil zu Woche 30
Zusatzanalyse: Maximale Sauerstoffaufnahme (pVO ₂)	Veränderung zu Woche 30
Zusatzanalyse: NYHA-Klasse	Anteil einer Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30
Maximale Belastungszeit ^b	Veränderung zu Woche 30, Ereigniszeit
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	Veränderung zu Woche 30
<i>HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik</i>	

Endpunkt	Darstellung
HCMSQ (Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, Kardiovaskuläre Symptome und Gesamtscore)	Veränderung zu Woche 30
PGI-C	Anteil jeglicher Verbesserung zu Woche 30
PGI-S	Anteil jeglicher Verbesserung zu Woche 30
Allgemeiner Gesundheitszustand	
EQ-5D-5L VAS	Veränderung zu Woche 30
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
KCCQ (Summenscores TSS, CSS und OSS)	Veränderung zu Woche 30
Verträglichkeit^{c,d}	
Schwere UE	Anteil im Erhebungszeitraum
SUE	Anteil im Erhebungszeitraum
Therapieabbruch aufgrund von UE	Anteil im Erhebungszeitraum
UESI und UE von klinischem Interesse differenziert nach Schweregrad	Anteil im Erhebungszeitraum
<p>CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> (ii) Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>b. Der Endpunkt „Maximale Belastungszeit“ entspricht dem von BMS im Rahmen der Beratungsanforderung 2021-B-349 als „Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung“ umschriebenen Endpunkt, welcher vom G-BA als patientenrelevant bewertet wurde [26].</p> <p>c. Es werden ausschließlich UE betrachtet, die während der <i>treatment emergent period</i> (Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 56 Tage) auftraten, oder die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten und während der Behandlungsphase schwerer wurden oder als SUE klassifiziert wurden.</p> <p>d. Die Endpunktkategorie Mortalität wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8%) beobachtet.</p>	

Alle in Tabelle 4-7 aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz, die Operationalisierung und die Validität der Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Parameter betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOcm sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen.

Tabelle 4-8: Darstellung der ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität und Verträglichkeit

Endpunkt	Darstellung
Morbidität	
Vollständiges Ansprechen ^a	Anteil zu Woche 30
LVOT-Spitzengradient (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung)	Veränderung zu Woche 30, Anteil eines LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg nach Belastung zu Woche 30 ^b
SAM	Anteil der Abwesenheit einer SAM zu Woche 30 ^c
MR	Anteil der Abwesenheit einer MR zu Woche 30 ^d
NT-proBNP	Veränderung zu Woche 30
Wanddicken (septal, posterior)	Veränderung zu Woche 30
METs	Veränderung zu Woche 30
Verträglichkeit	
LVEF	Mittlere Verlaufskurve bis Woche 38
Jegliche UE	Anteil im Erhebungszeitraum ^e
Jegliche UE nach SOC/PT	Anteil im Erhebungszeitraum ^e
<p>LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = Metabolische Äquivalente; MR = Mitralklappeninsuffizienz; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PT = <i>Preferred Term</i>; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe; SOC = System-Organ-Klasse UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Operationalisiert als das Eintreten aller folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Gradient < 30 mmHg für alle 3 Gradiententypen (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung).</p> <p>b. Eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Spitzengradient ≥ 50mmHg nach Belastung zu Baseline</p> <p>c. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.</p> <p>d. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.</p> <p>e. Es werden ausschließlich UE betrachtet, die während der <i>treatment emergent period</i> (Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 56 Tage) auftraten, oder die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten und während der Behandlungsphase schwerer wurden oder als SUE klassifiziert wurden.</p>	

4.2.5.2.2.1 Morbidität

4.2.5.2.2.1.1 Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit

Die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung wird standardmäßig in der klinischen Evaluation von HCM-Patient:innen von den aktuellen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien empfohlen [4, 5, 28]. Sie dient neben der Differenzialdiagnostik der HCM und der Erstellung eines Risikoprofils für plötzlichen Herztod auch der Evaluation des Therapieerfolgs, insbesondere einer Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit (Schweregrad und Mechanismus der Belastungsintoleranz) von HCM-Patient:innen [4, 5, 28, 41]. Im Vergleich zu anderen Belastungstests sind die Messwerte bei Gesunden und bei Patient:innen mit chronischen Herzerkrankungen valide reproduzierbar [42-44].

Im Beratungsgespräch am 9. Dezember 2021 (2021-B-349) beurteilte der G-BA die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit als patientenrelevanten Endpunkt [26]. Dieser wird im vorliegenden Dossier u. a. anhand der folgenden Endpunkte aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung operationalisiert: Maximale Belastungszeit sowie das Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg. Zusätzlich wird zur vollständigen Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der aus Sicht von BMS patientenrelevante Endpunkt klinisches Ansprechen inkl. der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) und der NYHA-Klasse einbezogen.

Klinisches Ansprechen

Der kombinierte Endpunkt *klinisches Ansprechen* war definiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung (CPET) und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

und/oder

- Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

Im Folgenden werden die Einzelkomponenten des Endpunkts *klinisches Ansprechen* sowie deren Patientenrelevanz und Validität näher erläutert. Aus den Ausführungen lässt sich ebenfalls die Validität und Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts ableiten.

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse

- Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen zu Woche 30

Maximale Sauerstoffaufnahme (pVO_2)

Patientenrelevanz

Eine Messung der pVO_2 stellt in der Kardiologie – ebenso wie in der Pneumologie und in der Sportmedizin – eine zentrale Kenngröße der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Gasaustausches dar und ermöglicht eine umfassende Aussage zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit [27, 45].

In der Indikation Herzinsuffizienz, einer ebenfalls chronischen Herzerkrankung mit überlappender Symptomatik zur HOCM, wird der diagnostische und prognostische Wert der pVO_2 für das Auftreten von Hospitalisierungen, Herztransplantationen und Tod beschrieben. Außerdem wird die pVO_2 zur klinischen Einordnung der Patient:innen verwendet. So dient eine pVO_2 von < 12 mL/kg/min als klinisches Diagnosekriterium für eine schwere Herzinsuffizienz [46-48].

Bei Patient:innen mit HOCM ist insbesondere mit fortschreitender Erkrankung die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zunehmend und deutlich eingeschränkt, was folgerichtig durch eine deutlich reduzierte pVO_2 dargestellt werden kann [7, 49]. Gemäß dem Untersuchungsprotokoll der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wird die pVO_2 zum Zeitpunkt der maximalen Ausbelastung erfasst und gibt an, wie viel Milliliter Sauerstoff je Kilogramm Körpergewicht in diesem Zustand maximal pro Minute aufgenommen werden kann (Einheit der pVO_2 : mL/kg/min). Infolgedessen stellt die pVO_2 einen idealen Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar:

- Die pVO_2 spiegelt direkt die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der Patient:innen wider und stellt somit einen bewährten objektiven Parameter zur Dokumentation und Diagnosesicherung der HOCM dar [4, 50, 51].
- Für HCM- und HOCM-Patient:innen konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der pVO_2 mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht [52].
- Eine Veränderung des Messwerts der pVO_2 bei der HCM und der HOCM dient als unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod [33, 34, 53, 54].
- Bei HOCM-Patient:innen, die eine Symptomlinderung nach einer Septumreduktionstherapie (chirurgische Myektomie oder TASH) zeigten und von einer Steigerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit profitieren, spiegelte sich die Verbesserungen des Krankheitsstatus unmittelbar in einer gesteigerten pVO_2 wider [30, 55].
- Die Messung der pVO_2 mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung ist ein direktes, objektives und reproduzierbares Maß für die aerobe Leistungsfähigkeit mit geringer Variabilität [56, 57] und stellt in der europäischen und anderen internationalen Leitlinien den empfohlenen Goldstandard für die Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit dar [4, 5, 47, 50-52].
- Zudem wird die pVO_2 in der EMA-Leitlinie als primärer Endpunkt für klinische Studien im Bereich HCM empfohlen, um die funktionelle Kapazität der Patient:innen zu bestimmen. Dabei sollte die gemessene Effektgröße klinisch relevant sein und mit patientenberichteten Endpunkten übereinstimmen [29].

Diverse Studien zeigen mehrheitlich, dass Verbesserungen der pVO_2 zwischen 1 und 3 mL/kg/min für HCM-Patient:innen nach Durchführung verschiedener therapeutischer Maßnahmen u. a. mit einer deutlichen Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod, Herztransplantationen oder Tod jeglicher Ursache assoziiert sind und dementsprechend als klinisch relevant angesehen werden können [30-34].

Zusammenfassend ist die pVO_2 ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung der kardiopulmonalen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und damit der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei HOCM-Patient:innen.

Operationalisierung und Validität

Die pVO₂ wurde in der Studie EXPLORER-HCM während des Screenings und zu Woche 30 (*End of Treatment*, EOT) mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung erhoben. Die Messung erfolgte nach einer 4-stündigen Nahrungskarenz und vor Verabreichung der Studienmedikation.

Die Patient:innen wurden unter standardisierten Bedingungen belastet, nach zwei festgelegten, voreingestellten Stufenprotokollen mit sukzessiv ansteigender Belastung. Das Protokoll war auf den Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrradergometer) abgestimmt. Ziel war es, die Patient:innen gemäß der vorab definierten Abbruch- und Ausbelastungskriterien rasch an die individuelle Belastungsgrenze zu bringen. Die Belastungsprotokolle für das Laufband und das Fahrradergometer waren so angelegt, dass die Belastungsintensitäten miteinander vergleichbar waren. Beide Protokolle bestanden aus maximal 11 Stufen mit jeweils 2-minütiger Dauer (maximal erreichbare Belastungszeit: 22 Minuten).

Für jede/n Patient:in wurde zum Screening und zu Woche 30 derselbe Ergometer-Typ verwendet (Laufband oder Fahrradergometer), nach den bei der Randomisierung stratifiziert wurde. Folgende Kriterien für einen Abbruch der Belastungsuntersuchung waren in der Studie EXPLORER-HCM festgelegt:

1. Abnormale klinische Symptome:

- a. mittelschwere Angina (Stufe 3 auf einer 4-stufigen Skala)
- b. mittelschwere Dyspnoe (Stufe 3 auf einer 4-stufigen Skala)
- c. leichte Kopfschmerzen
- d. Schwindel
- e. Ermüdung der unteren Extremitäten

2. Entwicklung eines abnormalen Elektrokardiogramms (EKG) oder hämodynamischer Parameter:

- a. Belastungshypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks > 20 mmHg nach einem anfänglichen Anstieg)
- b. übermäßiger Anstieg des systolischen Blutdrucks (≥ 250 mmHg)
- c. übermäßiger Anstieg des diastolischen Blutdrucks (≥ 115 mmHg)
- d. EKG-Anomalien (klinisch signifikante ventrikuläre Dysrhythmien, wie z. B. wiederkehrende oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie, wiederholte Couplets oder Couplets, die sowohl in ihrer Häufigkeit als auch Komplexität zunehmen)
- e. Linksschenkelblock

- f. deutliche ST-Segmentveränderung, definiert als ≥ 2 mm horizontale oder abfallende Verschiebung der ST-Senkung oder ≥ 2 mm ST-Hebung gegenüber dem Ruhewert

Weiterhin wurden in der Studie EXPLORER-HCM Kriterien für das Erreichen der Ausbelastungsgrenze festgelegt. Dazu wurde u. a. das von den Patient:innen berichtete Belastungsempfinden während der Belastungsuntersuchung minütlich über die *Ratings-of-Perceived-Exertion*-(RPE)-Skala nach Borg dokumentiert [58, 59]. Die Borg-Skala dient der Einteilung des Schweregrads subjektiv empfundener Erschöpfung, Dyspnoe und/oder Schmerzen. Im Allgemeinen zeigt eine Borg-Skala > 18 an, dass die Patient:innen ihre maximale Belastung erreicht haben [60].

Die verwendeten standardisierten Belastungsprotokolle sowie die definierten Abbruch- und Ausbelastungskriterien entsprechen dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis [42-45, 50, 60-62]. Die direkte Messung der pVO_2 mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung ist sowohl bei Gesunden als auch bei HCM-Patient:innen ein verlässlicher und reproduzierbarer Parameter [42-44, 50].

Die Messung der körperlichen Belastbarkeit setzt eine hinreichende Ausbelastung voraus, die anhand verschiedener Kriterien beurteilt wird. Die Ausbelastung von Patient:innen wird allgemein als maximal angesehen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [50, 62]:

- Sollwert oder Plateau für pVO_2 erreicht
- Sollwert für Leistung erreicht
- Sollwert für Herzfrequenz erreicht
- Hinweis auf ventilatorische Limitationen, d. h. Atemminutenvolumen-(Ventilation, VE)-Peak nähert sich dem Atemgrenzwert (*Maximal Voluntary Ventilation*, MVV)
- Obwohl kein respiratorischer Quotient (*Respiratory Exchange Ratio*, RER) die Ausbelastung präzise definiert, wird ein RER $> 1,1$ als Hinweis auf nahezu oder vollständige Ausbelastung angesehen [61]
- Patient:in ist erschöpft und erreicht auf der CR-10-Skala nach Borg 9 bis 10 von 10 Punkten bzw. auf der RPE-Skala nach Borg Werte von > 18

Darstellung im Dossier

Zusatzanalyse

- Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme pVO_2 (mL/kg/min) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels *Analysis of Covariance* (ANCOVA)

NYHA-Klasse

Patientenrelevanz und Validität

Die NYHA-Klasse ist ein etabliertes System, um die Herzinsuffizienz und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen in Stadien einzuteilen [63]. Mit Hilfe der NYHA-Klasse lässt sich die körperliche Leistungsfähigkeit und Symptombelastung in 4 Stadien (I–IV) einteilen, 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, Luftnot 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.

Die Einteilung der NYHA-Klasse erfolgt durch den/die Prüfärzt:in für jede/n Patient:in individuell und basiert auf den von Patient:innen berichteten HOCM-typischen Symptomen: Atemnot, Erschöpfung und Brustschmerzen. Infolgedessen ist die NYHA-Klasse unmittelbar patientenrelevant. Insbesondere spiegelt eine Verbesserung aus höheren NYHA-Klassen – d. h. aus Klassen mit schwerwiegender Symptomatik in NYHA-Klassen mit weniger schwerwiegender oder keiner Symptomatik – direkt eine Verbesserung der Symptomlast für HOCM-Patient:innen wider [64]. Die Erhebung der NYHA-Klasse wird auch in der EMA-Leitlinie [29] für klinische Studien im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz als Endpunkt zur Bestimmung der Symptomlast empfohlen.

Weiterhin wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt, dass ein höherer Schweregrad der HOCM gemäß NYHA-Klasse mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod, Kammerflimmern, Herzrhythmusstörungen oder Tod jeglicher Ursache einhergeht [65-67]. Aufgrund dieser prognostischen Relevanz hat sich die NYHA-Klassifikation als ein anerkanntes Instrument zur Verlaufsdokumentation und Therapiesteuerung in der klinischen Praxis bewährt [4, 5].

Operationalisierung

Die NYHA-Klasse wurde in der Studie EXPLORER-HCM durch die Prüffärzt:innen während des Screenings erhoben, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten zu Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (*End of Study*, EOS).

Darstellung im Dossier

Zusatzanalyse

- Anteil an Patient:innen mit Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

Maximale Belastungszeit

Patientenrelevanz

Wie bereits erläutert, eignen sich insbesondere standardisierte Belastungsuntersuchungen mit sukzessiver Steigerung der Belastungsintensität zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit [62]. Die maximale Belastungszeit stellt ein Maß für die körperliche Belastungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen dar und ist dementsprechend unmittelbar patientenrelevant. Dieser Einschätzung folgte auch der G-BA im Beratungsgespräch am 9. Dezember 2021 (2021-B-349) [26].

Operationalisierung und Validität

Die maximale Belastungszeit war definiert als die Dauer zwischen dem Beginn und dem regulären Ende der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund von vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome. Die Patient:innen wurden durch das Studienpersonal motiviert, die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung bis zu ihrer maximalen Belastungsgrenze entsprechend der vorabdefinierten Abbruch- und Ausbelastungskriterien durchzuführen (siehe Abschnitt zur pVO₂). Patient:innen, die den gesamten Belastungstest durchlaufen haben, erreichten folglich die in den Belastungsprotokollen spezifizizierte maximal erreichbare Belastungszeit von 22 Minuten.

Die verwendeten standardisierten Belastungsprotokolle sowie die definierten Abbruch- und Ausbelastungskriterien der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung der Studie EXPLORER-HCM entsprechen dem etablierten Vorgehen in der klinischen Praxis [42-45, 50, 60-62].

Darstellung im Dossier

Hauptanalysen

- Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
- Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30 mittels Ereigniszeitanalyse

Die Größen „maximale Belastungszeit“ und „Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung“ sind hier deckungsgleich, werden jedoch mithilfe von zwei unterschiedlichen statistischen Verfahren analysiert.

Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

Patientenrelevanz

Die RPE-Skala nach Borg ist ein Instrument, mithilfe dessen Patient:innen ihre während einer aktuellen körperlichen Aktivität subjektiv empfundene Belastung berichten können. Die Verbesserung des Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg ist unmittelbar patientenrelevant (Beratungsanforderung 2021-B-349) [26].

Operationalisierung und Validität

Die Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM wurden gebeten, ihr Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg vor Beginn der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung anzugeben (nach 5 Minuten in Rückenlage und 2 Minuten Stehen). Weiter wurde in regelmäßigen Abständen während der Untersuchung ihr Belastungsempfinden zum Ende jeder vollen Minute bis zur maximalen Belastungszeit abgefragt (siehe oben).

Auf der 15-stufigen Skala von 6 bis 20 beurteilen die Patient:innen ihr subjektives Belastungsempfinden (6 = „überhaupt nicht anstrengend“, 7–8 = „extrem leicht“, 9–10 = „sehr leicht“, 11–12 = „leicht“, 13–14 = „etwas anstrengend“, 15–16 = „anstrengend“, 17–18 = „sehr anstrengend“, 19 = „extrem anstrengend“, 20 = „maximal anstrengend“). Die RPE-Skala nach Borg basiert auf „psychophysikalischen und psychologischen Prinzipien und Experimenten“ und stellt eine valide und zuverlässige Methode zur Belastungseinschätzung von Patient:innen mit chronischen Herzerkrankungen dar [59, 68-71]

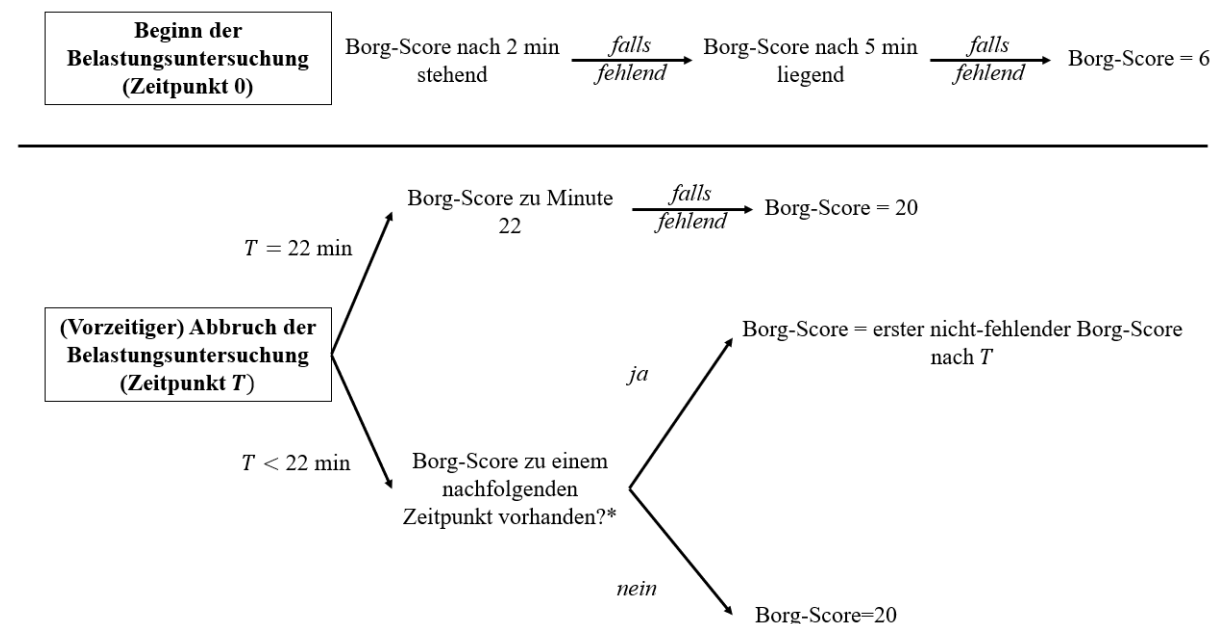
Die im Dossier dargestellten Analysen sowie die dafür notwendigen Datenpunkte der RPE-Skala nach Borg waren **nicht** Teil der Primärauswertungen der Studie EXPLORER-HCM. Die herangezogenen Daten wurden im Studienverlauf manuell erhoben und im eigens für das vorliegende Dossier einem unabhängigen Drittanbieter digitalisiert. Vor Finalisierung des Datensatzes (*Database Lock*, DBL: 04.05.2022) wurden alle im Dossier dargestellten Analysen **präspezifiziert** und in einem separaten formalen SAP festgehalten [72].

Darin wurde das Belastungsempfinden durch die „Fläche unter der Borg-Kurve im Verlauf der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung“ (*Area Under the Curve*, AUC) operationalisiert (Einheit: Borg-Minuten). Diese vereint die Dimensionen Zeit und Intensität der empfundenen Belastung und quantifiziert das in einem bestimmten Zeitraum durch die Patient:innen selbst berichtete Gesamtbelastungsempfinden.

Der Borg-Score zu Beginn der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wurde auf den Wert gesetzt, der von den Patient:innen nach 2 Minuten Stehen berichtet wurde. War dieser für die Patient:innen nicht vorhanden, wurde der Wert nach 5 Minuten in Rückenlage herangezogen. Waren beide Werte nicht verfügbar, wurde ein Borg-Score von 6 gewählt (siehe Abbildung 4-2). Der Borg-Score zum Zeitpunkt des (vorzeitigen) Endes der Belastungsuntersuchung (d. h.

zur maximalen Belastungszeit) wurde nach dem folgenden Algorithmus berechnet (siehe auch Abbildung 4-2):

- Wenn der/die Patient:in die Belastungsuntersuchung vollständig durchlaufen konnte (d. h. eine maximale Belastungszeit von 22 Minuten erreicht hat), wurde der zu Stufe 11 nach 2 Minuten gehörige Borg-Score herangezogen. War dieser Wert nicht verfügbar, wurde dieser mit dem Borg-Score 20 („maximal anstrengend“) imputiert.
- Wenn der/die Patient:in die Belastungsuntersuchung vorzeitig abbrach (d. h. bei einer maximalen Belastungszeit < 22 Minuten), wurde der Borg-Score zum Zeitpunkt des Abbruchs wie folgt berechnet:
 - Wenn die maximale Belastungszeit kleiner oder gleich dem Zeitpunkt der Erfassung des nachfolgenden nicht-fehlenden Borg-Scores war, dann wurde der Borg-Score zur maximalen Belastungszeit auf den ersten nicht-fehlenden Borg-Score nach der maximalen Belastungszeit gesetzt.
 - Wenn die maximale Belastungszeit größer dem Zeitpunkt der Erfassung des letzten nicht-fehlenden Borg-Scores war, dann wurde ein Borg-Score von 20 („maximal anstrengend“) angenommen.
- Für alle im Protokoll definierten Werte nach der maximalen Belastungszeit bis zu Minute 22 wurde ein Borg-Score von 20 („maximal anstrengend“) angenommen.



*Beispiel: Wenn $T = 10,2$ min, prüfe ob an Minute 11, 12, ..., 22 ein Borg-Score berichtet wurde

Abbildung 4-2: Algorithmus zur Bestimmung des Borg-Scores zur maximalen Belastungszeit

Die Borg-Scores zwischen den im Protokoll definierten Zeitpunkten wurden linear interpoliert. Fehlende Borg-Scores zwischen dem Start der Belastungsuntersuchung und maximaler Belastungszeit wurden ebenso linear interpoliert. Dabei wurde der letzte nicht-fehlende Wert vor und der erste nicht-fehlende Wert nach dem entsprechenden Zeitpunkt herangezogen. Die AUC wurde mithilfe der Trapezregel berechnet, und zwar ausgewertet an den diskreten Zeitpunkten 0, 1, 2, ... 22 Minuten (siehe Abbildung 4-2). Daraus ergibt sich, dass der Wertebereich der AUC zwischen 132 und 440 liegt. Niedrigere Werte geben ein weniger starkes (d. h. besseres) Belastungsempfinden an.

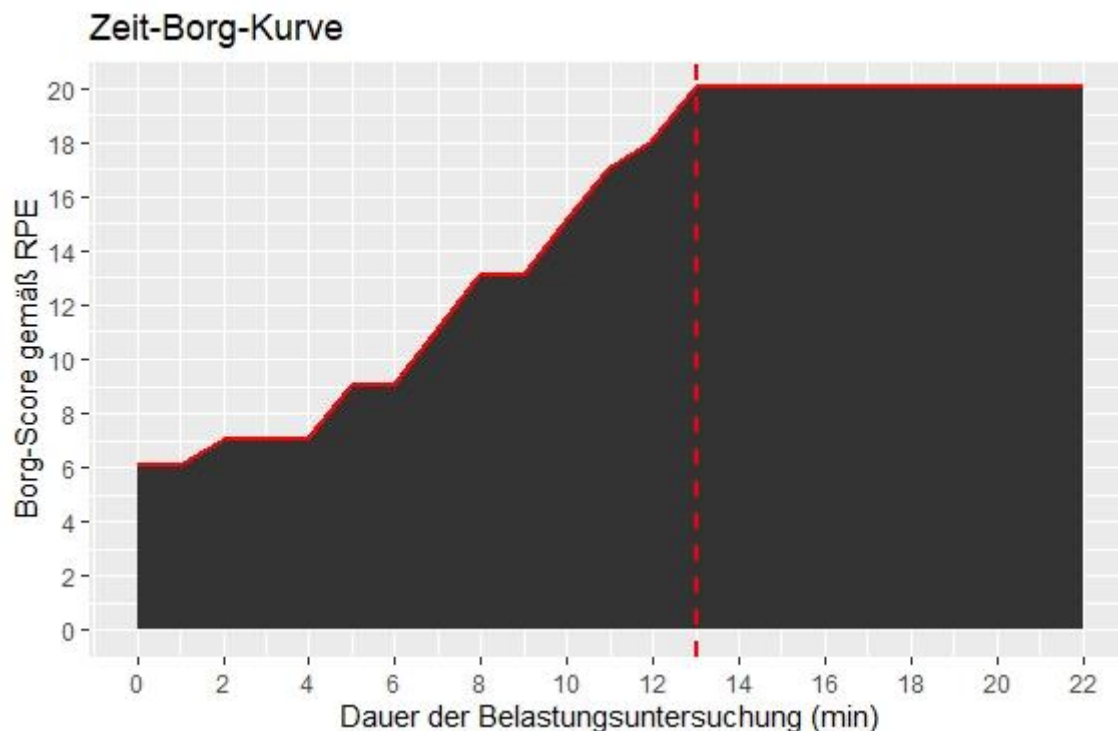


Abbildung 4-3 Zeit-Borg-Kurve und AUC (Illustration)

Rote gestrichelte Linie = Maximale Belastungszeit bei T = 13 min; AUC (schwarze Fläche) = 325 Borg-Minuten

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse:

- Veränderung des Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg (AUC) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

Ergänzende Analyse (Anhang 4-G):

- Deskriptive Darstellung der Borg-Scores gemäß RPE-Skala im Verlauf der kardio-pulmonalen Belastungsuntersuchung (pro Erhebungszeitpunkt) zu Baseline und zu Woche 30

4.2.5.2.2.1.2 HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ

Patientenrelevanz

Der HCMSQ ist der erste und einzig verfügbare Fragebogen, mit Hilfe dessen die Patient:innen selbst ihre krankheitsspezifischen (Leit-)Symptome der HCM berichten (Kurzatmigkeit, Fatigue, Palpitationen, Brustschmerzen, Schwindel, Synkopen). Auf dem HCMSQ geben die Patient:innen die Schwere, Häufigkeit und Umstände des Auftretens der Symptome in Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden an.

In Beratungsgespräch am 12.08.2021 (2021-B-179) stuft der G-BA die mittels HCMSQ erfassten Symptome als patientenrelevant ein [1].

Operationalisierung und Validität

Der HCMSQ wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll während des Screenings an sieben aufeinanderfolgenden Tagen erhoben. Weiter erfolgte eine tägliche Erhebung von Tag 1 bis Woche 6 und in den jeweiligen Vorwochen zu Woche 10, 14, 18, 22, 26, und 30 (EOT). Eine abschließende Erhebung an sieben aufeinanderfolgenden Tagen erfolgte in der Vorwoche zu Woche 38 (EOS).

Der Fragebogen wurde konzeptionell nach den Vorgaben des FDA-Leitfadens für patientenberichtete Instrumente sowie in enger Abstimmung mit HCM-Patient:innen, klinischen Expert:innen und auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz entwickelt [13, 73].

So wurden im Rahmen der konzeptionellen Entwicklung des Fragebogens die sechs häufigsten Leitsymptome der HOCM identifiziert, denen insgesamt 11 Items zugeordnet werden:

1. Kurzatmigkeit (Item 1-6)
2. Fatigue (Item 7)
3. Palpitationen (Item 8)
4. Brustschmerzen (Item 9)
5. Schwindel (Item 10)
6. Synkopen (Item 11)

Die Schwere der Symptome Kurzatmigkeit (Item 1), Fatigue (Item 7), Palpitationen (Item 8), Brustschmerzen (Item 9) und Schwindel (Item 10) berichten die Patient:innen in Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden anhand einer fünfstufigen Skala (0 = „keine Einschränkung“, 1 = „mild“, 2 = „moderat“, 3 = „schwer“, 4 = „sehr schwer“).

Darüber hinaus wird die Schwere der Symptome der Kategorie „Kurzatmigkeit“ bei der täglichen Aktivität sowie bei leichter, moderater und schwerer körperlicher Anstrengung anhand einer sechsstufigen Skala (0 = „keine Einschränkung“, 1 = „mild“, 2 = „moderat“,

3 = „schwer“, 4 = „sehr schwer“, 5 = „zu kurzatmig, um die Aktivität durchzuführen“; „Ich habe nicht versucht, die Aktivität durchzuführen“ war als weitere Option wählbar) mit Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden abgefragt (Item 2–4).

Item 5 erfasst auf einer fünfstufigen Skala, unter welchen Umständen sich die Kurzatmigkeit in den letzten 24 Stunden verbesserte oder verschlechterte (0 = „keine Kurzatmigkeit“, 1 = „bei schwerer körperlicher Anstrengung“, 2 = „bei moderater körperlicher Anstrengung“, 3 = „bei leichter körperlicher Anstrengung“, 4 = „in Ruhe“).

Die sechste Frage (Item 6) misst die Häufigkeit der Kurzatmigkeit innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer fünfstufigen Skala (0 = „nie“, 1 = „selten“, 2 = „manchmal“, 3 = „häufig“, 4 = „fast immer“). Die Einschätzung der Patient:innen bezüglich des Auftretens von Synkopen (Item 11) innerhalb der letzten 24 Stunden wird mittels einer binären Antwortmöglichkeit erfasst („ja“ oder „nein“).

Aus den einzelnen Items werden 3 Domänen gebildet, wobei kleinere Scores weniger Symptomlast angeben:

1. Kurzatmigkeit (Item 1–3, 6, Skalenspannweite: 0–18)
2. Fatigue (Item 7, Skalenspannweite: 0–4)
3. Kardiovaskuläre Symptome (Item 8–10, Skalenspannweite: 0–12)

Der Gesamtscore fasst die 3 Domänen zusammen (Skalenspannweite: 0–12,5).

Die Validität, Reliabilität und Sensitivität der einzelnen Domänen (Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome) und des Gesamtscores wurden für HCM-Patient:innen bewertet und bestätigt [74, 75].

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse

- Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM)

Sensitivitätsanalysen

- Durchschnittliche Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores über den Studienverlauf **bis** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

Ergänzende deskriptive Analyse (siehe Anhang 4-G)

- Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores gegenüber Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve

Responder-Analysen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Anzahl der Patient:innen, die Eingang in eine solche Analyse fänden dem ITT-Prinzip nicht hinreichend gerecht würde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2). Der Vorteil des MMRM ist die Berücksichtigung aller beobachteten individuellen Verläufe der Patient:innen über die Zeit, sodass sämtliche Veränderungen während der gesamten Behandlungsphase bei der Modellberechnung erfasst werden können.

Somit wird bei der Verwendung des MMRM der maximale Informationsgehalt aus den vorliegenden Daten für die Analyse herangezogen.

4.2.5.2.2.1.3 Allgemeine Symptomatik**Patient Global Impression of Change (PGI-C)***Patientenrelevanz und Validität*

Der PGI-C ist ein etabliertes, von dem/der Patient:in selbst berichtetes Messinstrument und gibt unmittelbar die Veränderung der Schwere der allgemeinen Symptomatik wieder, womit die Patientenrelevanz dieses Endpunktes gegeben ist. Die Bewertung der Symptomschwere gemessen mittels PGI-C ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser wurde außerdem vom G-BA als valider Parameter zur Zusatznutzenableitung herangezogen [76, 77].

Operationalisierung

Der PGI-C wurde gemäß Protokoll in der Studie EXPLORER-HCM zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS) erhoben. Beim PGI-C berichten die Patient:innen selbst die Veränderung der Symptomschwere auf einer siebenstufigen Skala („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) in Bezug auf die Symptomschwere vor der ersten Einnahme der Studienmedikation.

*Darstellung im Dossier**Hauptanalyse*

- Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ und „geringfügig verbessert“)

Ergänzende Analysen:

- Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 („minimal verschlechtert“, „stark verschlechtert“ und „sehr stark verschlechtert“)

- Deskriptive Darstellung des PGI-C im Studienverlauf (pro Erhebungszeitpunkt) (Anhang 4-G)

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Patientenrelevanz und Validität

Der PGI-S ist ein etabliertes, von dem/der Patient:in selbst berichtetes Messinstrument und gibt unmittelbar die Veränderung der Schwere der allgemeinen Symptomatik wieder, womit die Patientenrelevanz dieses Endpunktes gegeben ist. Die Bewertung der Symptomschwere gemessen mittels PGI-C ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser wurde außerdem vom G-BA als valider Parameter zur Zusatznutzenableitung herangezogen [76, 78].

Operationalisierung

Der PGI-S wurde in der Studie EXPLORER-HCM während des Screenings erhoben sowie zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS). Beim PGI-S beurteilen die Patient:innen selbst die Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“) in Bezug auf die vergangene Woche.

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse

- Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Baseline

Ergänzende Analysen:

- Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 gegenüber Baseline
- Deskriptive Darstellung des PGI-S im Studienverlauf (pro Erhebungszeitpunkt) (Anhang 4-G)

4.2.5.2.2.1.4 Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz

Der *EuroQoL Group's 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D 5L) ist ein anerkanntes patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes u. a. von Patient:innen mit kardiovaskulären Erkrankungen. Der EQ-5D-5L besteht aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS) [79-81]. Anhand der EQ-5D-5L VAS berichten die Patient:innen selbst ihren Gesundheitszustand. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist die EQ-5D-5L VAS damit ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde bereits vom G-BA als solcher anerkannt [76, 82].

Operationalisierung und Validität

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll zu Tag 1, zu Woche 6, 12, 18, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS) erhoben. Die Patient:innen berichten mithilfe der VAS des EQ-5D-5L ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala mit 100 Punkten. Die Skala reicht vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte).

Die EQ-5D-5L VAS wird u. a. bei kardiovaskulären Erkrankungen als valides und zuverlässiges Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands angesehen [79-81].

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse

- Veränderung der EQ-5D-5L VAS **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM

Sensitivitätsanalysen

- Durchschnittliche Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf **bis** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung der EQ-5D-5L VAS **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

Ergänzende Analyse (Anhang 4-G)

- Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf als mittlere Veränderung gegenüber Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve

4.2.5.2.2.1.5 Ergänzende klinische Endpunkte zu Morbidität

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Parameter betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten vollständig einordnen. Diese waren im Einzelnen:

Vollständiges Ansprechen

Der kombinierte Endpunkt *vollständiges Ansprechen* war definiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30:

- NYHA-Klasse I
- LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle 3 Gradiententypen (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung)

Der LVOT-Gradient in Ruhe und unter Valsalva-Manöver wurde mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS).

Der LVOT-Gradient nach Belastung wurde mittels Stress-Echokardiographie während des Screenings und zu Woche 30 (EOT) erhoben.

Die Stress-Echokardiographie wurde nach 4-stündiger Nahrungskarenz und nach einem standardisiertem Belastungstest auf einem Laufband oder Fahrradergometer durchgeführt und konnte am selben Tag oder an einem anderen Tag als die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Wurden beide Prozeduren am selben Tag durchgeführt, musste der/die Patient:in sich der Belastung nur einmal unterziehen, wobei erst die Belastungsuntersuchung und dann die Stress-Echokardiographie durchgeführt wurde.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patient:innen mit vollständigem Ansprechen zu Woche 30

LVOT-Spitzengradient

Darstellung im Dossier

- Veränderung des LVOT-Spitzengradienten (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
- Anteil an Patient:innen mit LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg nach Belastung zu Woche 30

Systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM)

SAM wurden mittels TTE erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS), jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit SAM zu Woche 30

Mitralklappeninsuffizienz (MR)

MR wurde mittels TTE erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS), und zwar jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation.

Darstellung im Dossier

- Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit MR zu Woche 30

NT-proBNP

Blutproben zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration wurden an Tag 1 sowie den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) entnommen und zusätzlich zu Woche 38 (EOS). Die Blutentnahme musste in Ruhe und vor jeglicher Belastung stattfinden.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM

Wanddicken

Die Wanddicken (septal, posterior) wurden mittels TTE erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS), und zwar jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der septalen Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung der posterioren Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM

Metabolische Äquivalente (MET)

Die MET wurden im Rahmen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung während des Screenings und zu Woche 30 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der MET zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

4.2.5.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*****Patientenrelevanz***

Die HOCM ist eine chronische und progrediente Erkrankung. Sowohl die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit als auch die mit der Erkrankung assoziierten psychischen Belastungen führen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patient:innen [12, 15, 16]. Die Linderung der Symptome und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität ist ein wesentliches Therapieziel bei HOCM [5].

Der KCCQ ist ein etablierter krankheitsspezifischer Fragenbogen, mit Hilfe dessen Patient:innen mit Kardiomyopathie selbst ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität einschätzen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels KCCQ ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens in den kardiovaskulären Indikationen symptomatische chronische Herzinsuffizienz und Amyloidose mit Kardiomyopathie herangezogen [76, 82-85].

Operationalisierung und Validität

Der KCCQ wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll an Tag 1 und zu Woche 6, 12, 18, 30 (EOT) sowie zu Woche 38 (EOS) erhoben.

Der KCCQ umfasst 23 Items, die folgenden Domänen zugeordnet werden [86, 87]:

- Körperliche Einschränkung (6 Items): Grad der Einschränkung bei Alltagsaktivitäten
- Symptomstabilität (1 Item): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen
- Häufigkeit (4 Items) von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz, einschließlich Fatigue, Knöchelschwellungen, Atemnot sowie die Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen
- Symptomlast (3 Items) von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz, einschließlich Fatigue, Knöchelschwellungen, Atemnot sowie die Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen
- Lebensqualität (3 Items): Lebensfreude, Zufriedenheit, Deprimiertheit
- Selbstwirksamkeit (2 Items): Wissen der Patient:innen um Handlungsmöglichkeiten bei Exazerbationen und zur Vorbeugung einer Verschlechterung
- Soziale Einschränkungen (4 Items): Beeinträchtigung bei sozialen Aktivitäten

Die Antworten werden auf einer Likert-Skala gegeben, die abhängig vom jeweiligen Item 5 bis 7 Punkte umfasst. Zur Auswertung werden die Items der einzelnen Domänen auf eine Skala von 0–100 transformiert (höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität).

Die einzelnen Domänen des KCCQ lassen sich zu drei Summenscores zusammenfassen:

1. Total Symptom Score (TSS),
2. Clinical Summary Score (CSS) und
3. Overall Summary Score (OSS).

Der TSS kombiniert die Domänen „Symptomlast“ und „Symptommhäufigkeit“. Der CSS kombiniert den TSS und die Domäne „körperliche Einschränkungen“. Der OSS kombiniert den CSS und die Domänen „soziale Einschränkungen“ und „Lebensqualität“.

Der KCCQ wurde ursprünglich in der Herzinsuffizienz validiert [87-89]. Sowohl die einzelnen Domänen als auch der Summenscore wurden in weiteren Indikationen validiert. Der KCCQ erwies sich wiederholt als valide, intern konsistent und sensitiv [52, 88, 90, 91]. Symptomatische HOCM-Patient:innen mit NYHA-Klasse II–III weisen mit Dyspnoe und Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit eine mit der Herzinsuffizienz überlappende Symptomatik auf [63], weshalb für die Indikation HOCM ebenso von einer verlässlichen Validität, Reliabilität und Sensitivität auszugehen ist.

Zusammenfassend ist der KCCQ ein valides, verlässliches und sensitives Messinstrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient:innen mit HOCM.

Darstellung im Dossier

Hauptanalyse:

- Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CSS und OSS **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM

Sensitivitätsanalysen:

- Durchschnittliche Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CSS und OSS im Studienverlauf **bis** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CCS und OSS **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

Ergänzende Analysen (siehe Anhang 4-G):

- Veränderung der einzelnen Domänen des KCCQ **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Durchschnittliche Veränderung der einzelnen Domänen des KCCQ im Studienverlauf **bis** Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM
- Veränderung der einzelnen Domänen des KCCQ **zu** Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
- Veränderung der einzelnen Domänen des KCCQ sowie des TSS, CSS und OSS im Studienverlauf als mittlere Veränderung der Scores gegenüber Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve

Responder-Analysen wurden für das vorliegende Dossier nicht herangezogen, da die Anzahl der Patient:innen, die Eingang in eine solche Analyse fänden, dem ITT-Prinzip nicht hinreichend gerecht würde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Der Vorteil des MMRM ist die Berücksichtigung aller beobachteten individuellen Verläufe der Patient:innen über die Zeit, sodass sämtliche Veränderungen während der gesamten Behandlungsphase bei der Modellberechnung erfasst werden können. Somit wird bei der Verwendung des MMRM der maximale Informationsgehalt aus den vorliegenden Daten für die Analyse herangezogen.

4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität). Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie ihre Behandelbarkeit und Reversibilität.

Operationalisierung und Validität

Die Verträglichkeit wurde in der Studie EXPLORER-HCM anhand unerwünschter Ereignisse (UE) dokumentiert. UE wurden im gesamten Studienverlauf bis einschließlich Woche 38 (EOS) vollumfänglich erhoben. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich UE betrachtet, die während der *treatment emergent period* (Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 56 Tage) auftraten, oder die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten und die während der Behandlungsphase schwerer wurden oder als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert wurden.

Die Erfassung der UE und damit auch der *treatment emergent adverse events* (TEAE) folgt in der Studie EXPLORER-HCM den internationalen Standards.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0. Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzt:innen:

- Mild: Auftreten von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar
- Moderat: Beschwerden, die so stark sind, dass sie eine Beeinträchtigung der üblichen Aktivität verursachen
- Schwer: Unfähigkeit der Ausübung der üblichen Tätigkeit
- Lebensbedrohlich: Intervention/Therapie dringend erforderlich
- Tödlich: Ereignis führte zum Tod

Darstellung im Dossier

Hauptanalysen

Folgende Anteile an Patient:innen mit entsprechenden UE werden als Hauptanalysen dargestellt:

Schwere UE

Ein schweres UE war definiert als jegliches UE, dessen Schweregrad als

- schwer
- lebensbedrohlich oder
- tödlich eingestuft wurde.

SUE

Ein SUE war definiert als jegliches UE, das

- zum Tode führte

- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt des Eintretens zum Tode führen könnte)
- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte
- in anhaltender oder bedeutsamer Behinderung oder Invalidität resultierte
- zu einer kongenitalen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führte
- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis ist (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung führte und das gestützt auf medizinische Beurteilung den/die Studienteilnehmer:in gefährdete oder eine Intervention erforderte, um eines der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden).

Therapieabbruch aufgrund von UE

- Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte (inkl. fataler UE), und zwar unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

UE von speziellem Interesse (UESI)

UESI waren gemäß Studien-SAP definiert als:

- Überdosis
- Schwangerschaft
- LVEF \leq 30 %

UE von klinischem Interesse

Als UE von klinischem Interesse waren gemäß Studien-SAP die in Tabelle 4-9 gelisteten Ereignisse definiert. Die Kategorie „schwere kardiale Komplikationen“ (*Major Adverse Cardiac Events*, MACE) wurden gemäß Studienbericht zusätzlich als UE von klinischem Interesse definiert.

Tabelle 4-9: Definitionen der UE von klinischem Interesse

Kategorie für UE von klinischem Interesse	Definition
Schwere kardiale Komplikationen (MACE)	<ul style="list-style-type: none"> • PT Herztod • PT Plötzlicher Herztod • PT Plötzlicher Tod • SMQ [eng] Myokardinfarkt • SMQ Hämorrhagische Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems • SMQ Ischämische Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems

Kategorie für UE von klinischem Interesse	Definition
Vorhofflimmern	<ul style="list-style-type: none"> • PT Vorhofflimmern • PT Vorhofflattern
Synkope/Prä-Synkope (breit)	<ul style="list-style-type: none"> • PT orthostatisch erniedrigter Blutdruck • PT Schwindel • PT Sturzattacke • PT Hypotonie • PT Bewusstseinsverlust • PT Orthostasesyndrom • PT Prä-Synkope • PT Synkope
Synkope/Prä-Synkope (eng)	<ul style="list-style-type: none"> • PT Prä-Synkope • PT Synkope
Herzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • SMQ [eng] Herzinsuffizienz
Verlängerung des QTc-Intervalls	<ul style="list-style-type: none"> • PT QT-Zeit-Verlängerung im EKG
Leberschäden	<ul style="list-style-type: none"> • SMQ [eng] Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen • SMQ [eng] Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome • SMQ [eng] Hepatitis, nicht infektiös
Schwindel, Synkope/Präsynkope und sturzbedingte UEs	<ul style="list-style-type: none"> • PT Schwindel • PT Schwindel orthostatisch • PT Schwindelgefühl bei Belastung • PT Prä-Synkope • PT Synkope • PT Sturz • SMQ [eng] Unfälle und Verletzungen
Rhabdomyolyse/Myopathie	<ul style="list-style-type: none"> • SMQ [eng] Rhabdomyolyse/Myopathie
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • HLGT Autoimmunstörungen
EKG = Elektrokardiogramm; HLGT = <i>High-Level Group Term</i> , PT = <i>Preferred Term</i> ; SMQ = <i>Standardised MedDRA Query</i> ; UE = unerwünschtes Ereignis	

Die UESI und UE von klinischem Interesse werden jeweils separat als jegliche UE, schwere UE und SUE ausgewertet.

Auf eine Bereinigung der Gesamtraten um erkrankungsbezogene Ereignisse wird verzichtet, da keine eindeutigen erkrankungsbezogenen Ereignisse vorliegen, die im Rahmen der UE erfasst wurden und gleichzeitig in die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsanalysen eingehen.

Zusatzanalysen (Anhang 4-G):

- Schwere UE nach SOC/PT
- SUE nach SOC/PT

Auf Ebene der SOC/PT werden als Selektionskriterium die in der Modulvorlage definierten Grenzwerte zugrunde gelegt.

Ergänzende Analysen

- Mittlere Verlaufskurve der LVEF bis Woche 38
- Jegliche UE (siehe Anhang 4-G)
- Jegliche UE nach SOC/PT (siehe Anhang 4-G)

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik**4.2.5.2.3.1 Auswertungspopulation**

Im Folgenden werden die allgemeinen Definitionen der Analysepopulation beschrieben, wie sie für die Auswertungen im vorliegenden Dossier verwendet wurden. Weitere Ausführungen zu den Auswertungspopulationen der eingeschlossenen Studie EXPLORER-HCM finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Intention-to-treat-Population

Die ITT-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Patientencharakteristika und Wirksamkeitsendpunkte.

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, und zwar unabhängig davon, ob sie mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgen anhand der randomisierten Behandlungszuweisung.

Safety-Population

Die Safety-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Verträglichkeit.

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgen anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Da alle randomisierten Patient:innen in der Studie EXPLORER-HCM mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden und diese der randomisierten Behandlungszuweisung entsprachen, entspricht die Safety-Population der ITT-Population.

4.2.5.2.3.2 Auswertungsmethoden

Sämtliche nachfolgend beschriebenen Analysen der eingeschlossenen Studie EXPLORER-HCM wurden mit der Software SAS (Version 9.4) durchgeführt.

Der Baseline-Wert wurde definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation.

4.2.5.2.3.2.1 Analysen binärer Endpunkte

Für die Analyse von Endpunkten mit binären Messwerten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für den Gruppenvergleich wurden folgende Effektschätzer für stratifizierte 2x2 Tabellen berichtet:

- Odds Ratio (OR) nach der Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierte auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Dieses Vorgehen entspricht der Prä-Spezifikation im Studien-SAP.
- Relatives Risiko (RR) nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.
- Risikodifferenz (RD) nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.

Stratifizierungsfaktoren waren gemäß Prä-Spezifizierung im Studien-SAP:

- NYHA-Klasse (II oder III)
- HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja oder nein) und
- Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrradergometer)

gemäß IXRS.

Diese Analysen wurden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Klinisches Ansprechen: Gemäß Prä-Spezifikation im Studien-SAP wurde für Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die NYHA-Klasse zu Woche 30 dieser Wert anhand des verfügbaren Wertes für die NYHA-Klasse zu Woche 26 imputiert. Patient:innen, für die keine geeigneten Werte zur Imputation der NYHA-Klasse zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die pVO₂ zu Woche 30 wurden ebenfalls als Non-Responder gewertet [92].
- NYHA-Klasse (Zusatzanalyse): Für Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die NYHA-Klasse zu Woche 30 wurde dieser gemäß Studien-SAP [92] anhand des verfügbaren Wertes für die NYHA-Klasse zu Woche 26 imputiert. Patient:innen für die keine geeigneten Werte zur Imputation der NYHA-Klasse zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet.

- PGI-C: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit nicht-fehlenden Werten zu Woche 30 in die Auswertung ein.
- PGI-S: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit nicht-fehlenden Werten zu Baseline und Woche 30 in die Auswertung ein.
- Verträglichkeit
- Ergänzende klinische Endpunkte:
 - Vollständiges Ansprechen: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit nicht-fehlenden Werten zu Woche 30 in die Auswertung ein.
 - LVOT-Spitzengradient nach Belastung <50 mmHg: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit Baseline-Werten ≥ 50 mmHg und nicht-fehlenden Werten zu Woche 30 in die Auswertungen ein.
 - SAM: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit SAM zu Baseline und nicht-fehlenden Werten zu Woche 30 in die Auswertung ein.
 - MR: Es gehen ausschließlich Patient:innen mit MR zu Baseline und nicht-fehlenden Werten zu Woche 30 in die Auswertung ein.

4.2.5.2.3.2 Analysen kontinuierlicher Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte, wie die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, werden die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline (inkl. 95 %-KI) im gesamten Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms grafisch dargestellt (Anhang 4-G). Für die LVEF werden die mittleren absoluten Werte (inkl. Standardabweichung) im gesamten Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms graphisch dargestellt.

MMRM

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM*) wurde verwendet, um die Werteänderung zu Woche 30 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline zu analysieren. Wie im Studien-SAP präspezifiziert, gingen Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren gemäß IXRS (NYHA-Klasse, HOcm-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung) als feste Effekte in das Modell ein. Der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.

In die Schätzung gingen alle Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Folgewert bis einschließlich Woche 30 ein. Werte nach Woche 30 wurden nicht berücksichtigt. Es wurde eine *compound-symmetry*-Kovarianzstruktur angenommen. Die dazugehörigen Schätzer zu Woche 30 wurden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Methode ermittelt und inklusive 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Die Ergebnisse aus dem MMRM wurden zusätzlich grafisch im zeitlichen Verlauf des Behandlungszeitraums dargestellt (LS-Mean-Plot).

Standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD, in Form von Hedges' g) inklusive 95 %-KI wurden ermittelt.

Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Differenz der mittleren Veränderungen zu Woche 30 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode von Mavacamten minus Placebo) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - [3 / (4 * (N_{\text{Mavacamten}} + N_{\text{Placebo}} - 2) - 1)]$ multipliziert. Hierbei stellt $N_{\text{Mavacamten}}$ bzw. N_{Placebo} die Anzahl an Patient:innen im entsprechenden Behandlungsarm dar, die in die Analyse eingehen.

Als Sensitivitätsanalyse wurde für die Fragebögen HCMSQ, KCCQ und EQ-5D VAS der **durchschnittliche** Behandlungseffekt über den Studienverlauf bis Woche 30 aus den gleichen Modellen ermittelt. Die dazugehörigen Kleinste-Quadrate-Schätzer (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurden in Kombination mit der SMD gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI dargestellt.

Diese Analysen wurden durchgeführt für:

- HCMSQ
- EQ-5D-5L VAS
- KCCQ
- Ergänzende klinische Endpunkte:
 - LVOT-Spitzengradienten (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver)
 - NT-proBNP
 - Wanddicken (septal, posterior)

ANCOVA

Weiter wurde eine Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*, ANCOVA) für die Analyse der Werteänderung zu Woche 30 gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline verwendet. Wie im Studien-SAP prä-spezifiziert gingen Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren gemäß IXRS (NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung) als feste Effekte in das Modell ein. In die Schätzung gingen alle Patient:innen mit einem Wert zu Baseline und zu Woche 30 ein.

Die dazugehörigen Kleinste-Quadrate-Schätzer (inkl. 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD, in Form von Hedges' g) inklusive 95 %-KI wurden ermittelt. Die dazugehörigen Schätzer wurden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Methode ermittelt und inklusive 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Standardisierte mittlere Differenzen (SMD gemäß Hedges' g) inklusive 95 %-KI wurden analog zum MMRM ermittelt.

Diese Analysen wurden durchgeführt für:

- pVO₂ (Zusatzanalyse)
- Maximale Belastungszeit
- Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg: Patient:innen, für die keine maximale Belastungszeit oder keine Angaben zu Borg-Scores zwischen Minute 1 und 22 vorlagen, wurden nicht berücksichtigt.
- HCMSQ
- EQ-5D-5L VAS
- KCCQ
- MET (ergänzender klinischer Endpunkt)
- Ergänzende klinische Endpunkte
 - LVOT-Spitzengradient nach Belastung
 - MET

4.2.5.2.3.2.3 Ereigniszeitanalysen

Hazard Ratios (HR) und das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert zur Quantifizierung des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung und dem entsprechenden Baseline-Wert als Kovariaten ermittelt. Stratifizierungsfaktoren gemäß IXRS waren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung. Zur Visualisierung und zur Berechnung der medianen Ereigniszeiten und den entsprechenden 95 %-KI wurde die (adjustierte) Kaplan-Meier-Methodik verwendet [93-95].

Diese Analysen wurden durchgeführt für:

- Maximale Belastungszeit

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte klinische Studie identifiziert (EXPLORER-HCM), aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Alle Sensitivitäts-/Zusatz- und ergänzende Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben. Die Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu finden.

4.2.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um zu untersuchen, ob die Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren abhängen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Studienprotokoll der Studie EXPLORER-HCM sind keine Subgruppenanalysen festgelegt. Im Studien-SAP sind *a priori* Subgruppenanalysen gelistet, die – soweit als methodisch und inhaltlich sinnvoll erachtet – für alle Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt wurden.

Für die Verträglichkeit auf Ebene der SOC/PT wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für jegliche und schwere UE sowie SUE durchgeführt.

Für die folgenden präspezifizierten Merkmale, bezogen auf die Werte zu Baseline, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:

- HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein; Wert im eCRF)
- Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband; Wert im eCRF)
- NYHA-Klasse (II vs. III; Wert im eCRF)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (≤ 49 vs. 50–64 vs. ≥ 65 Jahre)
- BMI (< 30 vs. ≥ 30)
- Region (USA vs. außerhalb der USA)
- Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. Variante von unklarer Signifikanz [VUS] vs. keine pathogene Mutation)
- Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)
- HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)

- ICD (ja vs. nein)
- Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)
- LVEF in Ruhe ($< 75\%$ vs. $\geq 75\%$)
- LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)
- LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)
- E/e'-Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)
- LAVI (\leq Median vs. $>$ Median, bezogen auf die ITT-Population)
- NT-proBNP (\leq Median vs. $>$ Median, bezogen auf die ITT-Population)
- hs-TN-I (\leq ULN vs. $>$ ULN)
- CrCl (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min)

Die Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte sind, sofern sinnvoll, laut Dossievorlage gefordert. Die Krankheitsschwere wird im vorliegenden Dossier u. a. durch die NYHA-Klasse sowie die Krankheitsdauer der HOCM abgebildet. Potenzielle geographische Unterschiede wurden durch das Merkmal Region untersucht. Von einer Untersuchung potenzieller Unterschiede auf Länder- oder Zentrums-ebene wurde abgesehen, da die Studie international durchgeführt wurde und dadurch die Anzahl an Patient:innen in den jeweiligen Subgruppen zu gering wäre, um Behandlungseffekte sinnvoll zu interpretieren.

Die folgenden präspezifizierten Subgruppenmerkmale werden nicht als bewertungsrelevant erachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), jedoch aus Gründen der Transparenz vollständig im Anhang 4-G dargestellt:

- Einwilligung zur CMR-Substudie (ja vs. nein)
- Ethnie (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. amerik. Indianer/Alaska)
- SRT in der Anamnese (ja vs. nein)
- E/e' lateral (≤ 14 vs. > 14)
- E/e' septal (≤ 14 vs. > 14)
- E/e' lateral > 14 oder hsTN- I $>$ ULN vs. andere (E/e' lateral in Ruhe ≤ 14 und hsTN- I \leq ULN vs. E/e' lateral in Ruhe > 14 oder hsTN-I $>$ ULN)

- E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN vs. andere (E/e' septal in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hsTN-I > ULN)
- E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN vs. andere (E/e' Durchschnitt in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hs-TN-I > ULN)

So werden aufgrund inhaltlicher Redundanz nicht alle Kategorien des Subgruppenmerkmals E/e' im Hauptteil von Modul 4 dargestellt. Das Subgruppenmerkmal Einwilligung zur CMR-Substudie ist nur schwer interpretierbar und wird deshalb nicht dargestellt. Subgruppenanalysen für die Merkmale SRT in der Anamnese und Ethnie sind durch kleine Fallzahlen nur eingeschränkt interpretierbar und werden daher ebenfalls nicht im Hauptteil von Modul 4 dargestellt (siehe Tabelle 4-16).

Der Dossievorlage entsprechend wurden Subgruppenmerkmale analysiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient:innen umfassen. Bei binären Endpunkten wurde keine Analyse durchgeführt, sofern in keiner der betrachteten Subgruppen ≥ 10 Ereignisse auftraten.

Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Für jegliche, schwere, und schwerwiegende UESI wurden Subgruppenanalysen nur aggregiert über alle UESI-Kategorien hinweg durchgeführt, da eine granulare Betrachtung auf Kategorie-Ebene mehrheitlich zu kleinen Fallzahlen geführt hätte. Die Interpretation der Ergebnisse dieser aggregierten Subgruppenanalysen ist jedoch limitiert.

Subgruppenergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und diskutiert. Die Ergebnisse der nicht signifikanten Analysen werden gemäß Modulvorlage in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.4.1 Methodik der Subgruppenanalyse

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurde für alle Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte das gleiche statistische Verfahren verwendet wie zur Durchführung der Hauptanalyse auf Ebene der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

4.2.5.4.1.1 Analyse binärer Endpunkte

Für Subgruppenanalysen von Endpunkten mit binären Messwerten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für den Gruppenvergleich wurden folgende Effektschätzer für unstratifizierte 2×2-Tabellen berichtet:

- OR: Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem exakten Test nach Fisher berechnet
- RR: Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation

- RD: Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation

Zur Untersuchung möglicher Interaktionen innerhalb von Subgruppen der Patient:innen wurde der Heterogenitätstest gemäß Cochrane's Q als Interaktionstest verwendet. Dieser wird berechnet als:

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k * (x_k - \bar{x})^2$$

und ist unter der Nullhypothese Chi-Quadrat-verteilt mit $k - 1$ Freiheitsgraden. Hierbei ist $\bar{x} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k * x_k}{\sum_{k=1}^K w_k}$ und $w_k = \frac{1}{v_k^2}$ mit x_k als das logarithmierte RR der k-ten Kategorie der betrachteten Subgruppe ($k = 1, \dots, K$) und v_k der dazugehörige logarithmierte Standardfehler.

4.2.5.4.1.2 Analyse kontinuierlicher Endpunkte

MMRM

Um den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 30 für die verschiedenen Subgruppen zu quantifizieren, wurde ein MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie dem Baseline-Wert als feste Effekte verwendet. Der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Um mögliche Interaktionen innerhalb der Subgruppenmerkmale der Patient:innen zu untersuchen, wurde der p-Wert für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe verwendet.

ANCOVA

Um den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen zu quantifizieren, wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Subgruppe, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe sowie dem der Baseline-Wert als feste Effekte verwendet. Um mögliche Interaktionen innerhalb der Subgruppenmerkmale der Patient:innen zu untersuchen, wurde der p-Wert für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe verwendet.

4.2.5.4.1.3 Ereigniszeitanalyse

Hazard Ratios (HR) und das zugehörige 95 %-KI sowie der p-Wert zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem unstratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe und dem Baseline-Wert als Kovariaten ermittelt. Zur Visualisierung und zur Berechnung der medianen Ereigniszeiten und den entsprechenden 95 %-KI wurde wieder auf die (adjustierte) Kaplan-Meier-Methodik zurückgegriffen.

Um heterogene Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppenmerkmale der Patient:innen zu untersuchen, wurde der p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe verwendet.

4.2.5.4.2 Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [96] liegt bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ eine Effektmodifikation vor.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind jedoch eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen. So sollten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) hoch war. Jede Analyse ist daher nur deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation mit Vorsicht interpretiert werden. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Zudem ist die Aussagekraft von Interaktionstests insbesondere limitiert, wenn die Anzahl der Patient:innen zwischen den Behandlungsgruppen in den Subgruppenkategorien sehr ungleich verteilt ist, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr wenige oder keine Patienten aufweisen.

4.2.5.4.3 Ableitung von Aussagen

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen betrachtet wurden, erfolgt daher nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen zusammen mit einer möglichen medizinischen Rationale.

4.2.5.5 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da die direkt vergleichende RCT EXPLORER-HCM vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EXPLORER-HCM NCT03470545	ja	ja ^a	abgeschlossen	30-wöchige Behandlungsphase mit 8-wöchiger Nachbeobachtung Datenschnitt: 06.05.2020 DBL: 30.06.2020	Arm A: Mavacamten ^b Arm B: Placebo ^b
VALOR-HCM NCT04349072	ja	ja ^a	laufend	16-wöchige RCT-Phase (Mavacamten vs. Placebo); danach <i>Cross-Over</i> der Patient:innen aus dem Placebo-Arm in den Mavacamten-Arm, gefolgt von 16-wöchiger Behandlung aller Patient:innen mit Mavacamten; 96-wöchige offene Extensionsphase Datenschnitt: 07.02.2022 DBL: 15.05.2022	Arm A: Mavacamten ^b Arm B: Placebo ^{b,c}
MAVA-LTE ^d NCT03723655	nein	ja ^a	laufend	252 Wochen 1. Datenschnitt: 27.05. 2020 2. Datenschnitt: 30.10.2020	Arm A: Mavacamten (MAVERICK-LTE PK: ca. 500 ng/mL)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Arm B: Mavacamten (MAVERICK-LTE PK: ca. 200 ng/mL) Arm C: Mavacamten (EXPLORER-LTE)

DBL = Database lock; PK = Plasmakonzentration

- Mavacamten wurde von der Firma MyoKardia, Inc. entwickelt, die im Jahr 2020 von BMS erworben wurde.
- Im Arm A (Mavacamten) und Arm B (Placebo) war eine HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien u. a. bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern sowie Verapamil oder Diltiazem vorgesehen, und zwar entsprechend der vom G-BA im Beratungsgespräch am 12. August 2021 erläuterten Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ [1].
- Placebo-kontrollierter Dosierungszeitraum (Tag 1 bis Woche 16): Die Studienteilnehmer:innen erhalten einmal täglich doppelblind Mavacamten oder Placebo; Aktiv-kontrollierter Dosierungszeitraum (Woche 16 bis Woche 32): Alle Studienteilnehmer:innen erhalten einmal täglich Mavacamten (verblindet) für 16 Wochen; *Long-term extension* (LTE) (Woche 32 bis Woche 128): Alle Studienteilnehmer:innen erhalten einmal täglich Mavacamten (Dosierung verblindet) für 96 Wochen.
- MAVA-LTE: Langzeitstudie zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mavacamten. Die Studienteilnehmer:innen konnten nach Beendigung der Studien EXPLORER-HCM und MAVERICK-HCM in die Verlängerungsstudie MAVA-LTE wechseln. Die Studienteilnehmer:innen der MAVERICK-HCM Studie wurden in Abhängigkeit von der Mavacamten-Plasmakonzentration (PK) im Verhältnis 1:1 (PK ~ 200 ng/mL vs. ~ 500 ng/mL) auf die Studienarme A und B randomisiert. Studienteilnehmer:innen der Studie EXPLORER-HCM wurden dem Studienarm C zugeordnet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die ganz oder teilweise im vorliegenden Anwendungsgebiet von Mavacamten geplant, laufend oder durchgeführt worden sind (Stand: 24.05.2023).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VALOR-HCM NCT04349072	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt: Die Dauer der Placebo-kontrollierten RCT-Phase ist mit 16 Wochen zu kurz.
MAVA-LTE NCT03723655	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt: Aufgrund des fehlenden aktiven Komparators ist kein Vergleich gegenüber der zVT möglich.
RCT = randomisierte kontrollierte Studie; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

In der systematischen Studiensuche wurde eine direkt vergleichende Studie für die Therapie der symptomatischen HOCM (NYHA-Klasse II–III) bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ identifiziert. Hierbei handelt es sich um die randomisiert kontrollierte, doppelblinde, pivotale Phase-3-Studie EXPLORER-HCM, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten bei Patient:innen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III) im Vergleich zu einer Placebo-Gabe untersucht. In beiden Studienarmen war eine HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien nach Maßgabe der Prüfärzt:innen vorgesehen, u. a. bestehend aus nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Am 23.05.2023 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* zur Identifizierung von relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten durchgeführt. Zur

Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen.

Insgesamt ergab die Recherche 159 Treffer, von denen 114 Treffer nach Entfernung von 45 Dubletten anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder Abstracts nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden nach Titel-/ Abstractscreening ($n = 103$) und nach Volltextscreening ($n = 1$) ausgeschlossen, sodass 10 relevante Publikationen identifiziert werden konnten, die sich auf eine relevante Studie beziehen. Hierbei handelt sich um die Studie EXPLORER-HCM.

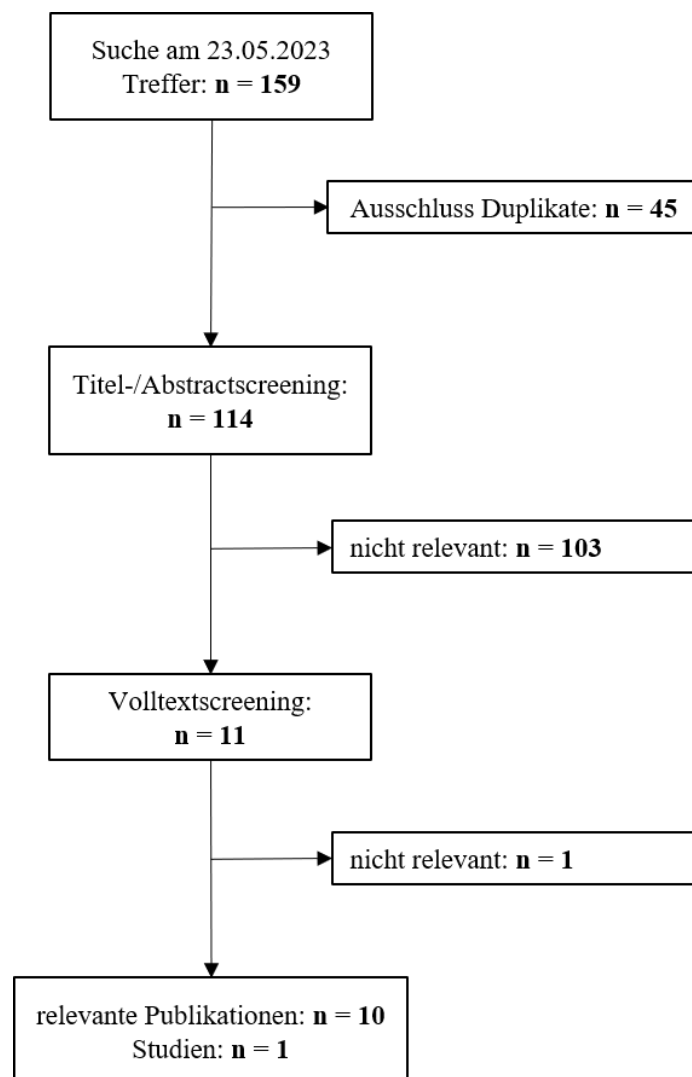


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EXPLORER-HCM	Clinicaltrials.gov NCT03470545 [97] EU-CTR 2017-002530-23 [98] ICTRP NCT03470545 [99]	ja	ja	abgeschlossen
EU-CTR = <i>European Union Clinical Trials Register</i> , ICTRP = <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> , RCT = Randomisierte kontrollierte Studie a. Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten in Studienregistern wurde am 24.05.2023 in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO durchgeführt.

Die Suche nach Mavacamten in den Studienregistern ergab insgesamt 42 Treffer (siehe Anhang 4-B, Anhang 4-D). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien, basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-6), konnte eine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Mavacamten identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Studie EXPLORER-HCM.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Treffer.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Website des G-BA wurde zuletzt am 24.05.2023 durchsucht.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EXPLORER-HCM	ja	ja	nein	ja [40]	ja [97-99]	ja [2, 23, 39, 74, 100-106]
<p>a. Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierte n Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EXPLORER- HCM	RCT, doppelblind, parallel, multi- zentrisch	Erwachsene mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II– III)	Mavacamten ^a (n = 123) Placebo ^a (n = 128)	<u>Screening:</u> bis zu 7 Wochen <u>Behandlung:</u> 30 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 8 Wochen	<u>68 Studien-</u> <u>zentren</u> 31 Studien- zentren in der EU 29 Studien- zentren in den USA 6 Studienzentren in Israel 2 Studienzentren in UK <u>Zeitraum:</u> 30.05.2018 - 06.05.2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>Klinisches Ansprechen</i> definiert als Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um ≥ 1,5 mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der pVO₂, gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil der Studienteil- nehmer:innen mit einer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der HOCM-spezifischen Symptomatik gemäß HCMSQ zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ zu Woche 30 gegenüber Baseline • Verträglichkeit (UE)
HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i> ; HOCM = Obstruktive Hypertrophe Kardiomyopathie; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> ; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; pVO ₂ = maximale Sauerstoffaufnahme; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; UK = Vereinigtes Königreich; UE = unerwünschtes Ereignis a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mavacamten ^a	Placebo ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EXPLORER-HCM	Mavacamten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg QD oral	Placebo QD oral	<p>Dosierung 2,5 mg bis 15 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechend Placebo</p> <p><u>Initialdosis</u> 5 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechendes Placebo</p> <p><u>Dosisreduktion</u> In Woche 6, 8, 10, 14, 20, 24 und 28 bei einer PK von Mavacamten zwischen > 700 ng/mL und < 1000 ng/mL sowie einer LVEF \geq 50 % in Ruhe in Woche 4, 6, 8^b, 12, 18, 22, 26</p> <p><u>Dosiserhöhung</u> In Woche 8 und 14 bei einer PK von Mavacamten von < 350 ng/mg, einem Valsalva-Gradienten von \geq 30 mmHg und einer LVEF \geq 50 % in Ruhe in Woche 6 und 12. Nach Woche 14 waren keine weiteren Dosiserhöhungen erlaubt.</p> <p>HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien Patientenindividuelle Therapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen zur Behandlung der HOCM [4, 20]. Jegliche Therapiepassungen, Ergänzungen, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der HOCM-Begleittherapie konnte im Ermessen der Prüffärzt:innen im Verlauf der Studie jederzeit vorgenommen werden.</p> <p>Vorbehandlung Absetzen einer etwaigen Behandlung mit Disopyramid, Ranolazin oder einer Kombination eines Betablockers mit Verapamil bzw. Diltiazem, starken und moderaten CYP2C19-Inhibitoren sowie starken CYP3A4-Inhibitoren 14 Tage vor Screening. Stabile Dosierungen (patientenindividuell,) einer bestehenden Therapie u. a. mit Betablockern, Verapamil oder Diltiazem bis 14 Tage vor dem Screening. Invasive Septumreduktionstherapien (Myektomie oder TASH) bis 6 Monate vor Screening möglich. Implantation eines ICD bis 2 Monate vor dem Screening möglich.</p>
<p>CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; CYP3A4 = Cytochrom P450 (CYP) 3A4; HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF = linksventrikulären Ejektionsfraktion, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; PK = Plasmakonzentration; QD = einmal täglich, TASH = perkutane Alkoholablation des Septums</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Mavacamten ^a	Placebo ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
b. Die Dosisreduktion an Woche 8 basierte ausschließlich auf der Plasmakonzentration, da keine transthorakale Echokardiographie (TTE) zu Woche 8 laut Studienprotokoll geplant war.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Demografische Charakteristika		
Alter, n	123	128
Mittelwert (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Median	60,0	60,0
Q1; Q3	51,0; 68,0	52,0; 67,0
Min; Max	26; 82	18; 81
Altersgruppen, n (%)		
≤ 49	27 (22,0)	25 (19,5)
50–64	51 (41,5)	63 (49,2)
≥ 65	45 (36,6)	40 (31,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	66 (53,7)	83 (64,8)
Weiblich	57 (46,3)	45 (35,2)
Ethnie, n (%)		
Weiß	115 (93,5)	114 (89,1)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (0,8)	5 (3,9)
Amerik. Indianer/Alaska	0 (0,0)	1 (0,8)
Asiatisch	4 (3,3)	2 (1,6)
Unbekannt	3 (2,4)	6 (4,7)
Geographische Region, n (%)		
USA	53 (43,1)	55 (43,0)
Außerhalb USA	70 (56,9)	73 (57,0)
Körpergröße [cm], n	123	128
Mittelwert (SD)	169,7 (10,9)	171,1 (10,1)
Median	170,0	172,8
Q1; Q3	162,0; 177,8	164,0; 178,0

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Min; Max	142,2; 197,0	148,0; 193,0
Körpergewicht [kg], n	123	128
Mittelwert (SD)	85,5 (16,6)	85,8 (18,8)
Median	83,5	84,4
Q1; Q3	73,0; 96,0	73,5; 95,3
Min; Max	52,0; 148,2	46,0; 156,1
Body Mass Index (BMI) [kg/m²], n	123	128
Mittelwert (SD)	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)
Median	29,0	28,9
Q1; Q3	26,9; 31,6	25,5; 32,5
Min; Max	20,8; 51,9	15,9; 50,1
BMI [kg/m²], n (%)		
< 30	77 (62,6)	77 (60,2)
≥ 30	46 (37,4)	51 (39,8)
Körperoberfläche (KO), [m²], n	123	128
Mittelwert (SD)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Median	2,0	2,0
Q1; Q3	1,8; 2,1	1,8; 2,1
Min; Max	1,5; 2,7	1,4; 2,7
HOCM-Begleittherapie		
Betablocker^b, n (%)		
Ja	94 (76,4)	95 (74,2)
Nein	29 (23,6)	33 (25,8)
Calciumantagonisten^{b,c}, n (%)		
Ja	31 (25,2)	27 (21,1)
Nein	92 (74,8)	101 (78,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NT-proBNP [ng/L], n	120	126
Mittelwert (SD)	1.515,6 (2.066,4)	1.050,1 (1.138,7)
Median	783,5	648,0
Q1; Q3	373,0; 1759,5	354,0; 1360,0
Min; Max	52; 11.42	18; 6.067

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
NT-proBNP [ng/L], n (%)		
≤ Median	55 (44,7)	68 (53,1)
> Median	65 (52,8)	58 (45,3)
nicht berichtet	3 (2,4)	2 (1,6)
LAVI [mL/m²], n	122	128
Mittelwert (SD)	40,3 (12,1)	40,6 (13,8)
Median	39,0	38,4
Q1, Q3	32,8; 47,5	30,8; 48,2
Min, Max	16,1; 82,9	12,7; 83,5
LAVI [mL/m²], n (%)		
≤ Median	60 (48,8)	65 (50,8)
> Median	62 (50,4)	63 (49,2)
Nicht berichtet	1 (0,8)	0 (0,0)
LVEF in Ruhe, n (%)		
< 75 %	69 (56,1)	70 (54,7)
≥ 75 %	54 (43,9)	58 (45,3)
LVOT-Gradient in Ruhe, n (%)		
≤ 50 mmHg	60 (48,8)	67 (52,3)
> 50 mmHg	63 (51,2)	61 (47,7)
LVOT-Gradient in Ruhe, n (%)		
≤ 30 mmHg	35 (28,5)	41 (32,0)
> 30 mmHg	88 (71,5)	87 (68,0)
hs-TN-I, n (%)		
≤ ULN	88 (71,5)	96 (75,0)
> ULN	32 (26,0)	23 (18,0)
Nicht berichtet	3 (2,4)	9 (7,0)
E/e'-Durchschnitt, n (%)		
≤ 14	26 (21,1)	33 (25,8)
> 14	97 (78,9)	95 (74,2)
E/e' lateral, n (%)		
≤ 14	56 (45,5)	67 (52,3)
> 14	62 (50,4)	55 (43,0)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Nicht berichtet	5 (4,1)	6 (4,7)
E/e' septal, n (%)		
≤ 14	17 (13,8)	28 (21,9)
> 14	106 (86,2)	99 (77,3)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (0,8)
E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e'-Durchschnitt ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	21 (17,1)	24 (18,8)
E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN	102 (82,9)	100 (78,1)
Nicht berichtet	0 (0,0)	4 (3,1)
E/e' lateral > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e' lateral ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	41 (33,3)	55 (43,0)
E/e' lateral > 14 oder hsTN-I > ULN	78 (63,4)	62 (48,4)
Nicht berichtet	4 (3,3)	11 (8,6)
E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN, n (%)		
E/e' septal ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN	14 (11,4)	22 (17,2)
E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN	109 (88,6)	104 (81,3)
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (1,6)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [mm], (n)		
Mittelwert (SD)	19,8 (3,7)	19,7 (3,3)
Median	18,8	19,0
Q1; Q3	17,3; 21,1	17,0; 21,8
Min; Max	15,0; 35,7	15,0; 29,5
Pathogene HCM-Mutationen, n (%)		
Pathogen oder wahrscheinlich pathogen	28 (22,8)	22 (17,2)
Variante von unklarer Signifikanz (VUS)	32 (26,0)	43 (33,6)
Keine pathogene Mutation	30 (24,4)	35 (27,3)
Nicht berichtet	33 (26,8)	28 (21,9)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre], n		
Mittelwert (SD)	7,0 (7,2)	7,4 (6,6)
Median	4,4	6,3
Q1, Q3	2,1; 10,5	2,5; 10,3
Min, Max	0,2; 49,3	0,2; 34,4
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre], n (%)		
≤ 5 Jahre	65 (52,8)	55 (43,0)
> 5 Jahre	58 (47,2)	73 (57,0)
NYHA-Klasse^b, n (%)		
II	88 (71,5)	95 (74,2)
III	35 (28,5)	33 (25,8)
SRT in der Anamnese, n (%)		
Ja	11 (8,9)	8 (6,3)
Nein	112 (91,1)	120 (93,8)
ICD, n (%)		
Ja	27 (22,0)	29 (22,7)
Nein	96 (78,0)	99 (77,3)
Hypertonie in der Anamnese, n (%)		
Ja	60 (48,8)	59 (46,1)
Nein	63 (51,2)	69 (53,9)
Sonstige Parameter		
Kreatinin-Clearance, n (%)		
< 60 mL/min	14 (11,4)	16 (12,5)
≥ 60 mL/min	108 (87,8)	112 (87,5)
Nicht berichtet	1 (0,8)	0 (0,0)
Metabolischer CYP2C19-Phänotyp, n (%)		
Normale Metabolisierer	48 (39,0)	44 (34,4)
Schnelle Metabolisierer	27 (22,0)	32 (25,0)
Ultraschnelle Metabolisierer	4 (3,3)	3 (2,3)
Intermediäre Metabolisierer	31 (25,2)	33 (25,8)
Langsame Metabolisierer	2 (1,6)	3 (2,3)
Nicht-langsame Metabolisierer	3 (2,4)	1 (0,8)
Unbestimmt	8 (6,5)	12 (9,4)

Patientencharakteristika zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung^b, n (%)		
Fahrradergometer	55 (44,7)	58 (45,3)
Laufband	68 (55,3)	70 (54,7)
Einwilligung zur CMR-Substudie^b, n (%)		
Ja	20 (16,3)	24 (18,8)
Nein	103 (83,7)	104 (81,3)
<p>BMI = <i>Body Mass Index</i>; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie; CYP2C19 = Cytochrom P450 (CYP) 2C19; e' = <i>peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion</i>; E = <i>peak velocity of early diastolic transmitral flow</i>; hsTN-I = hochsensitives Troponin-I; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KO = Körperoberfläche; LAVI = linksatrialer Volumenindex; LAVI = linksventrikulärer Volumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; Max = Maximum; Min = Minimum; n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N = Anzahl der Patient:innen in der Studie; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; Q1 = erstes Quartil; Q3 = drittes Quartil; SD = Standardabweichung; SRT = Septumreduktionstherapie; ULN = <i>Upper Limit of Normal</i></p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen</p> <p>b. Angaben entsprechend dem eCRF.</p> <p>c. Nicht eingeschränkt auf Calciumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ.</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie.

Der primäre kombinierte Endpunkt *klinisches Ansprechen* war definiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Verbesserung der pVO_2 um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

und/oder

- Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

Die Hypothese war, dass die Behandlung mit Mavacamten der Behandlung mit Placebo bei Patient:innen mit HOCM der NYHA-Klasse II–III hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und klinischer Symptome entsprechend dem primären Endpunkt überlegen ist. Die Studie wurde international an 68 Studienzentren durchgeführt. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme (Mavacamten oder Placebo) randomisiert. Die Behandlung mit Mavacamten oder Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen [4, 5, 107].

Es wurden insgesamt 251 Studienteilnehmer:innen im Verhältnis 1:1 auf beide Behandlungsarme randomisiert (Mavacamten-Arm: 123 Patient:innen, Placebo-Arm: 128 Patient:innen). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung zur CMR-Substudie (ja vs. nein).

Die Studie umfasste eine bis zu 35-tägige Screeningphase, eine 30-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine 8-wöchige Nachbeobachtung. Während der Behandlungsphase erhielten die Patient:innen einmal täglich Mavacamten oder ein entsprechendes Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3), und zwar jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.4).

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Die Patientenpopulation der Studie EXPLORER-HCM umfasste Patient:innen ≥ 18 Jahre mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klasse II–III. Die HOCM-Diagnose musste gemäß den relevanten Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) 2014 [4] und des *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACC/AHA) 2011 [20] anhand folgender Kriterien gestellt worden sein:

- ungeklärte linksventrikuläre Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit anderer kardialer (z. B. Hypertonie, Aortenklappenstenose) oder systemischer Erkrankungen mit einer maximalen Wanddicke des linken Ventrikels von ≥ 15 mm bzw. ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese (bestätigt durch Interpretation des zentralen Echokardiographie-Labors) und
- LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg während der Screeningphase in Ruhe, nach Valsalva-Manöver oder nach körperlicher Belastung (bestätigt durch Interpretation des zentralen Echokardiographie-Labors)

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten Patient:innen zudem zum Zeitpunkt des Screenings eine LVEF ≥ 55 % unter Ruhebedingungen sowie einen LVOT-Gradienten von ≥ 30 mmHg unter Valsalva-Manöver aufweisen. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EXPLORER-HCM finden sich in Anhang 4-E.

Die demografischen Parameter und Baselinecharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen (Mavacamten und Placebo) vergleichbar (siehe

Tabelle 4-17).

Die Patient:innen waren in beiden Behandlungsarmen im Mittel 58,5 Jahre alt. Die Mehrheit der Patient:innen in der Studie war jünger als 65 Jahre (63,5 % im Mavacamten-Arm und 68,7 % im zVT-Arm).

Über die Hälfte der Patient:innen waren männlich (53,7 % im Mavacamten-Arm und 64,8 % im zVT-Arm). Insgesamt waren 93,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 89,1 % der Patient:innen im zVT-Arm der ethnischen Gruppe „Weiß“ zuzuordnen. Jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen wurden außerhalb der USA eingeschlossen, und zwar 56,9 % im Mavacamten-Arm und 57,0 % im Placebo-Arm.

Körpergewicht und BMI zu Baseline waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. So wiesen die Patient:innen im Mavacamten-Arm ein mittleres Körpergewicht von 85,5 kg und einen entsprechenden BMI von $29,7 \text{ kg/m}^2$ auf und die Patient:innen im zVT-Arm ein mittleres Körpergewicht von 85,8 kg und einen BMI von $29,2 \text{ kg/m}^2$.

In Bezug auf die HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien waren die Patient:innen in beiden Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar. Zu Baseline erhielten etwa drei Viertel der Patient:innen Betablocker (76,4 % im Mavacamten-Arm und 74,2 % im zVT-Arm). Eine HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten erhielten zu Baseline 25,2 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 21,1 % im zVT-Arm.

Bei der Mehrheit der Patient:innen lagen zu Baseline Begleiterkrankungen vor, und zwar bei 95,1 % im Mavacamten-Arm und 93,8 % im zVT-Arm. Eine vollumfängliche Liste der Begleiterkrankungen zu Baseline sowie aller Begleittherapien im Studienverlauf ist in Anhang 4-G dargestellt.

Wichtige kardiale Marker waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Werte für das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP), einem Biomarker für hämodynamischen Herzstress [108], betragen zu Baseline im Mittel $1.515,6 \text{ ng/mL}$ im Mavacamten-Arm und $1.050,1 \text{ ng/mL}$ im zVT-Arm. Es existieren keine einheitlich definierten Schwellenwerte zur Einstufung der Krankheitsschwere, da die NT-proBNP-Werte in Abhängigkeit patientenindividueller Charakteristika schwanken können [108].

Der Wert für das hochsensitive Troponin-I (hsTN-I) lag bei 71,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und bei 75 % der Patient:innen im zVT-Arm unterhalb oder gleich der oberen Grenze des Normbereichs.

Auch echografische Parameter waren zwischen den Behandlungsarmen balanciert. Der links-atriale Volumenindex (LAVI) lag im Mittel bei 40,3 mL/m² im Mavacamten-Arm und 40,6 mL/m² im zVT-Arm. Jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen wiesen eine LVEF in Ruhe < 75 % auf (56,1 % im Mavacamten-Arm und 54,7 % im zVT-Arm).

Hinsichtlich der beiden relevanten Schwellenwerte für den LVOT-Gradienten in Ruhe wiesen etwa die Hälfte der Patient:innen einen LVOT-Gradienten > 50 mmHg auf (51,2 % im Mavacamten-Arm und 47,7 % im zVT-Arm). Ein LVOT-Gradient > 30 mmHg lag bei 71,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 68,0 % der Patient:innen im zVT-Arm vor.

Der E/e'-Quotient ist ein Parameter zur Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP). Bei einer diastolischen Dysfunktion ist die ventrikuläre Relaxation beeinträchtigt, was zu einem größeren E/e'-Quotienten führt [109]. Der E/e'-Quotient (≤ 14 vs. > 14) war in Bezug auf alle Quotienten-Typen balanciert zwischen den Behandlungsarmen: Ein durchschnittlicher E/e'-Quotient > 14 lag bei 78,9 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 74,2 % der Patient:innen im Placebo-Arm vor. Ein lateraler E/e'-Quotient > 14 wurde bei 50,4 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 43,0 % im Placebo-Arm festgestellt; ein septaler E/e'-Quotient > 14 bei 86,2 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 77,3 % der Patient:innen im zVT-Arm.

Die durchschnittliche maximale Wanddicke des linken Ventrikels lag bei den Patient:innen im Mavacamten-Arm bei 19,8 mm und im zVT-Arm bei 19,7 mm. Auch hinsichtlich dieses Merkmals waren beide Behandlungsarme somit ausgewogen.

Pathogene oder wahrscheinlich pathogene HCM-Mutationen wurden im Mavacamten-Arm bei 22,8 % und im zVT-Arm bei 17,2 % der Patient:innen festgestellt und waren damit ebenfalls zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. HCM-Mutationen von unklarer Signifikanz (VUS) wiesen 26,0 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 33,6 % der Patient:innen im zVT-Arm auf. Keine pathogene HCM-Mutation wiesen 24,4 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 27,3 % im zVT-Arm auf.

Die mittlere Krankheitsdauer der HOCM lag zu Baseline bei 7,0 Jahren im Mavacamten-Arm und 7,4 Jahren im zVT-Arm. Etwa drei Viertel der eingeschlossenen Patient:innen wurden durch die Prüfärzt:innen der NYHA-Klasse II zugeordnet (71,5 % im Mavacamten-Arm und 74,2 % im zVT-Arm). 28,5 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 25,8 % im zVT-Arm wurden entsprechend der NYHA-Klasse III zugeordnet.

In Bezug auf invasive Therapieverfahren wurde bei 8,9 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 6,3 % im zVT-Arm zu Baseline eine SRT in der Anamnese dokumentiert. Ein ICD war zu Baseline bei 22,0 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 22,7 % im zVT-Arm vorhanden.

Auch hinsichtlich der Kreatinin-Clearance (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min) zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Mavacamten-Arm: 11,4 % vs. 87,8%, zVT-Arm: 12,5 % vs. 87,5 %).

Zudem absolvierten knapp 45 % der Patient:innen in beiden Studienarmen die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer und dementsprechend ca. 55 % auf dem Laufband.

Die Klassifizierung des CYP2C19-Phänotyps ergab keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Metabolisierer-Status (Normale Metabolisierer: 39,0 % im Mavacamten-Arm und 34,4 % im zVT-Arm, schnelle Metabolisierer: 22,0 % im Mavacamten-Arm und 25,0 % im zVT-Arm, ultraschnelle Metabolisierer: 3,3 % im Mavacamten-Arm und 2,3 % im zVT-Arm, intermediäre Metabolisierer: 25,2 % im Mavacamten-Arm und 25,8 % im zVT-Arm, langsame Metabolisierer: 1,6 % im Mavacamten-Arm und 2,3 % im zVT-Arm, nicht-langsame Metabolisierer: 2,4 % im Mavacamten-Arm und 0,8 % im zVT-Arm).

Außerdem war bei 8 % der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen der metabolische CYP2C19-Phänotyp unbestimmt. Die Deutung dieser Patient:innen erfolgt entsprechend der vom IQWiG akzeptierten Vorgehensweise in früheren Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V [110, 111]: Hier wird die Übertragbarkeit der Verhältnisse im deutschen Versorgungskontext auf die Studiensituation angenommen. Bei einem zu erwartenden Anteil an Patient:innen mit dem Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ von etwa 2 % lässt sich schlussfolgern, dass sich die Gesamtzahl an Patient:innen mit Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ rechnerisch in der Studie EXPLORER-HCM nicht ändert [36, 37]. Somit ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf die Gesamtheit der HOCM-Patient:innen im Sinne des deutschen Versorgungskontexts auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

4.3.1.2.1.3 Therapie mit Mavacamten

Die Therapie mit Mavacamten bzw. Placebo erfolgte in der Studie EXPLORER-HCM zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und im Ermessen der Prüfarzt:innen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.4).

Hierbei wurde eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Mavacamten-Dosierung angestrebt. Diese Dosierung wurde sowohl mittels Plasmakonzentrationsmessung als auch mittels Echokardiographie im Behandlungsverlauf kontinuierlich überwacht und bei Bedarf angepasst. Im Rahmen der echokardiografischen Untersuchungen diente insbesondere der LVOT-Gradient als Maß für die wirksamkeitsbezogene Güte der Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten [4]. Dieser ist gemäß den relevanten Leitlinien einer der entscheidenden klinischen Parameter bei der Steuerung und Anpassung der Therapie im Anwendungsgebiet HOCM.

Im Folgenden werden das Dosierungsschema und die adäquate Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM beschrieben.

Dosierungsschema in der Studie EXPLORER-HCM

Die Therapie mit Mavacamten wurde in der Studie EXPLORER-HCM bei allen Patient:innen mit 5 mg oral einmal täglich begonnen. Anhand der Plasmakonzentration (PK) von

Mavacamten und den echokardiographisch bestimmten Parametern LVEF und LVOT wurden die Patient:innen im Studienverlauf auf ihre individuell benötigte Mavacamten-Dosis eingestellt. Dosisanpassungen während der randomisierten Behandlungsphase erfolgten verblindet.

Dosisreduktion

Dosisreduktionen erfolgten anhand der LVEF als wichtigen Parameter für die systolische Funktion und der PK von Mavacamten (siehe Tabelle 4-18).

Die PK wurde zu Woche 4, 6, 8, 12, 18, 22 und 26 erhoben. Bei PK-Werten zwischen > 700 ng/mL und < 1000 ng/mL und einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe wurde jeweils 2 Wochen nach der entsprechenden Visite eine Dosisreduktion vorgenommen. Eine Ausnahme war die Visite zu Woche 8, da hier die Beurteilung der Notwendigkeit einer Dosisreduktion ausschließlich auf dem PK-Wert basierte.

Bei Vorliegen einer LVEF < 50 % wurde die Therapie – wie unten näher erläutert – vorübergehend unterbrochen.

Tabelle 4-18: Schema zur Dosisreduktion der Studie EXPLORER-HCM

Erhebungszeitpunkt	LVEF in Ruhe ^{a,b} [%]	Plasmakonzentration [ng/mL] ^b	Zeitpunkt und Dosisreduktion ^c
Woche 4	≥ 50	> 700 bis < 1000	Woche 6: Dosisreduktion von 5 mg zu 2,5 mg
Woche 6			Woche 8: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 8 ^c	Kein LVEF-Kriterium		2 Wochen später ^d : Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 12	≥ 50		Woche 14: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 18, 22, 26			2 Wochen später: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: <ul style="list-style-type: none"> • 15 mg zu 10 mg • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erhebungszeitpunkt	LVEF in Ruhe ^{a,b} [%]	Plasmakonzentration [ng/mL] ^b	Zeitpunkt und Dosisreduktion ^c
			• 2,5 mg zu Placebo
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PK = Plasmakonzentration; TTE = transthorakale Echokardiographie a. LVEF < 50 % in Ruhe führte zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung. b. Die LVEF und PK wurden direkt vom Zentrallabor an das IXRS übermittelt, sodass die Verblindung der Prüffärzt:innen, des Studienpersonals und des Sponsors gegeben war. c. Eine Dosisreduktion erfolgte, wenn die entsprechenden PK-Kriterien erfüllt waren. d. Die Dosisreduktion an Woche 8 basiert ausschließlich auf der PK, da keine transthorakale Echokardiographie (TTE) zu Woche 8 geplant war.			

Dosissteigerung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Anpassungen gemäß dem Verträglichkeitsparameter LVEF in Kombination mit der PK, wurde zu den Visiten Woche 6 und Woche 12 die Notwendigkeit einer Dosissteigerung gemäß dem Wirksamkeitsparameter LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver in Kombination mit der PK untersucht. Abgesehen von einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe mussten dafür die Patient:innen eine PK von < 350 ng/mL und einen LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg aufweisen, um jeweils 2 Wochen später eine Dosissteigerung vorzunehmen (siehe Tabelle 4-19). Nach Woche 14 waren im Studienverlauf keine weiteren Dosissteigerungen erlaubt.

Tabelle 4-19: Schema zur Dosissteigerung der Studie EXPLORER-HCM

PK Mavacamten und Valsalva-Gradient an Woche 6 oder Woche 12	LVEF in Ruhe ^a [%]	Dosis-Titration ^b	Zu Woche 8	Zu Woche 14
PK < 350 ng/mL und LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg	≥ 50	Erhöhung	5 mg zu 10 mg	Dosiserhöhung auf nächsthöhere Dosis: • 5 mg zu 10 mg • 10 mg zu 15 mg
PK < 350 ng/mL und LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver < 30 mmHg		Keine Änderung	Dosis beibehalten 2,5 mg oder 5 mg	Dosis beibehalten: 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg
PK ≥ 350 ng/mL und ≤ 700 ng/mL (unabhängig vom LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver)		Keine Änderung	Dosis beibehalten 2,5 mg oder 5 mg	Dosis beibehalten: 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; PK = Plasmakonzentration a. LVEF < 50 % in Ruhe führte zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung. b. Eine Anpassung der Dosis wurde direkt an das IXRS übermittelt auf Basis der Erhebungen zu Woche 6 und Woche 12 inklusive der Messung des Valsalva-Gradienten durch das Zentrallabor, sodass die Verblindung der Prüffärzt:innen, des Studienpersonals und des Sponsors gegeben war.				

Temporäre Therapieunterbrechung

Die Gabe der Studienmedikation (Mavacamten oder Placebo) wurde während der gesamten Behandlungsphase vorübergehend ausgesetzt, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: LVEF in Ruhe < 50 %, eine PK von Mavacamten ≥ 1000 ng/mL oder eines der folgenden EKG-Kriterien (der QTcF-Wert gibt die frequenzkorrigierte Zeit zwischen der ventrikulären Depolarisation und dem Ende der ventrikulären Repolarisation an):

- Schmaler QRS-Komplex (ventrikuläre Depolarisation, < 120 ms): vorübergehendes Abbruchkriterium ist eine 15%ige Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder ein QTcF-Wert ≥ 520 ms (der kleinere der beiden Werte)
- Breiter QRS-Komplex (≥ 120 ms): vorübergehendes Abbruchkriterium ist eine 15%ige Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder ein QTcF-Wert ≥ 550 ms (der kleinere der beiden Werte)

Patient:innen, bei denen im weiteren Studienverlauf die LVEF in Ruhe bei ≥ 50 %, die PK von Mavacamten < 1000 ng/mL und der QTcF-Wert unterhalb der oben beschriebenen Abbruchkriterien lag, wurde die Studienmedikation mit einer niedrigeren Dosis für die restliche Dauer der Behandlungsphase wieder aufgenommen (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Dosierungen nach vorübergehender Therapieunterbrechung in der Studie EXPLORER-HCM

Dosis vor vorübergehender Therapieunterbrechung	Dosis bei Wiederaufnahme
Placebo	Placebo
2,5 mg Mavacamten	Placebo
5 mg Mavacamten	2,5 mg Mavacamten
10 mg Mavacamten	5 mg Mavacamten
15 mg Mavacamten	10 mg Mavacamten

Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten

Um eine individuell **optimale Dosierung** von Mavacamten im Sinne der Verträglichkeit und therapeutischen Wirksamkeit **zu identifizieren**, sind zwei echokardiographische Parameter von zentraler Bedeutung:

- der LVOT-Gradient, der direkt die Stärke der Obstruktion wiedergibt und damit als **Maß für die Wirksamkeit** von Mavacamten herangezogen werden kann
- die LVEF als Maß für die systolische Funktion des linken Ventrikels, die als **Verträglichkeitsparameter** zur Vermeidung einer zu hohen Dosierungseinstellung dient.

Beide Parameter werden in der praktischen Anwendung wie auch in der Studie EXPLORER-HCM für eine Überprüfung der Therapieeinstellung der Patient:innen herangezogen und im Folgenden näher erläutert.

LVOT-Gradient

Wie oben beschrieben, diente der LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver als echokardiographischer Parameter für die wirksamkeitsbezogene Güte der Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten. Der LVOT-Gradient unter Provokationstest wie z. B. dem Valsalva-Manöver ist gemäß den relevanten Leitlinien einer der entscheidenden klinischen Parameter bei der Therapiesteuerung und -anpassung im Anwendungsgebiet HOCM [4, 5, 20].

Ab einem LVOT-Gradienten ≥ 30 mmHg liegt laut Leitlinien eine LVOT-Obstruktion vor. Ein LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg ist gemäß Leitlinien hämodynamisch relevant und war dementsprechend ein Einschlusskriterium der Studie EXPLORER-HCM [4, 20].

In der Studie EXPLORER-HCM konnte bereits nach 4 Wochen der LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Mavacamten-Arm deutlich reduziert werden (von im Mittel 72,4 mmHg zu Baseline auf 41,0 mmHg zu Woche 4). Anschließend wurde nach 12 Wochen eine Einstellung der Patient:innen im Zielkorridor von durchschnittlich unter 30 mmHg erreicht. Daraus resultiert bereits nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen eine wirksame Dosis-einstellung der Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM.

Zudem war im weiteren Behandlungsverlauf unter Mavacamten ein nahezu konstantes Niveau des LVOT-Gradienten zu beobachten. Demnach konnte mittels der durchgeführten Kontroll- und Anpassungsschritte insgesamt eine individuell optimierte und therapeutisch wirksame Dosierungseinstellung von Mavacamten im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM dauerhaft erhalten werden (siehe Abbildung 4-5).

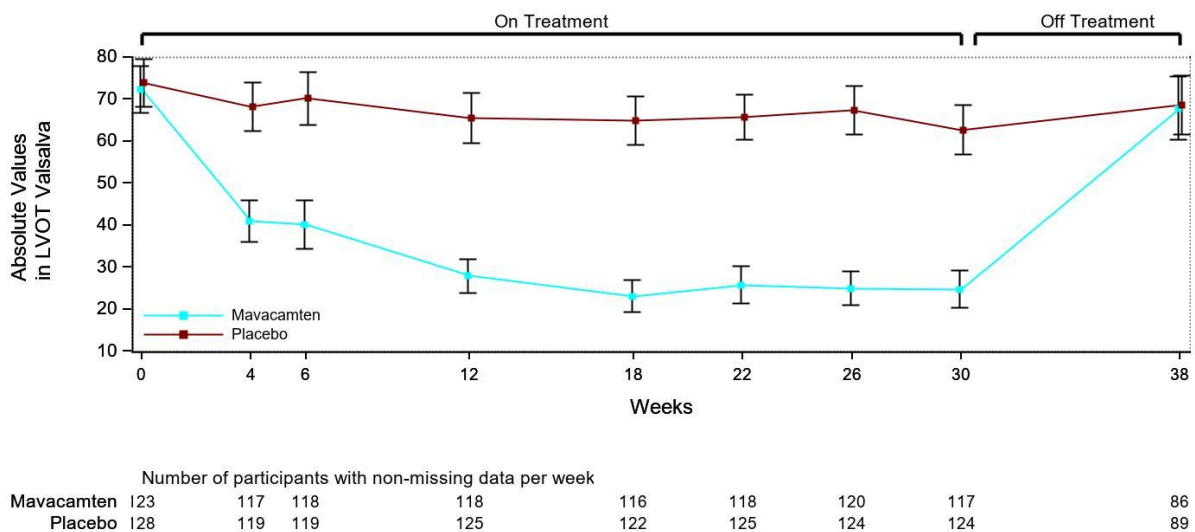


Abbildung 4-5: Mittlerer LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM

LVEF

Die LVEF ist ein Maß für die systolische Funktion des linken Ventrikels. Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt bei einer LVEF < 50 % vor [63].

In der Studie EXPLORER-HCM diente die LVEF bei der Therapieeinstellung der Patient:innen demnach als Parameter für die Verträglichkeit von Mavacamten. Zu Baseline betrug die mittlere LVEF 74,1 % im Mavacamten-Arm und 74,2 % im zVT-Arm. Bei der Betrachtung der mittleren LVEF im weiteren Studienverlauf lässt sich festhalten, dass die ventrikuläre systolische Funktion unter Mavacamten während der gesamten Behandlungsphase deutlich über dem Schwellenwert von 50 % lag (siehe Abbildung 4-6). Somit kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, dass die Patient:innen des Mavacamten-Arms eine verträgliche Dosierung von Mavacamten im Behandlungsverlauf erhalten haben.

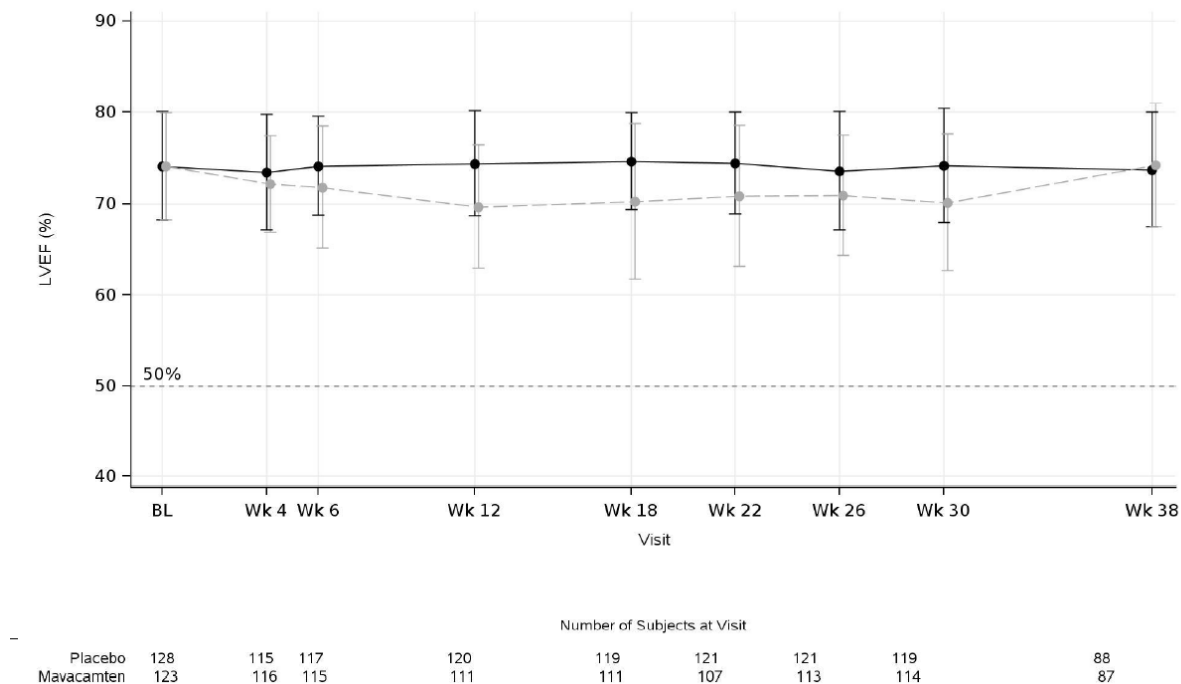


Abbildung 4-6: Mittlere LVEF im Studienverlauf bis Woche 38 der Studie EXPLORER-HCM
 Quelle: Abbildung 14.2.5.4 aus dem Studienbericht der Studie EXPLORER-HCM_{grau} = Mavacamten; **schwarz** = Placebo; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassend resultiert aus den Erläuterungen beider echokardiographischer Parameter LVOT und LVEF eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Dosierungseinstellung der Patient:innen mit Mavacamten.

Übertragbarkeit des Dosierungsschemas in der Studie EXPLORER-HCM

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

Dieses Dosierungsschema wurde im Rahmen des Studienprogramms und des europäischen Zulassungsverfahrens von Mavacamten dahingehend weiterentwickelt, dass die Einstellung der Patient:innen für den behandelnden Arzt in der Praxis leichter umzusetzen und zugleich ebenso verträglich ist. Am Ende dieser Entwicklung wurde dementsprechend ein Dosierungsschema in die Fachinformation von Mavacamten aufgenommen, welche die Dosierungseinstellung und -überwachung auf Grundlage der echokardiographischen Parametern LVOT-Gradient und LVEF vorsieht [35]. Dabei entfällt die in der EXPLORER-HCM durchgeführte Messung der PK von Mavacamten.

Im Zuge dessen hat das Komitee für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) der EMA zudem einen intensiven Vergleich beider Dosierungsschemata hinsichtlich ihrer Wirksamkeit angestellt. Als Quintessenz seiner Untersuchung stellte das

CHMP abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden kann [3].

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

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt. Die Fachinformation empfiehlt für diese Patient:innen eine Startdosis von 2,5 mg Mavacamten einmal täglich und eine maximale Dosis von 5 mg einmal täglich [35]. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patient:innen im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patient:innen im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext [36, 37].

Insgesamt kann auf Grundlage der Erkenntnisse nach den detaillierten Untersuchungen der EMA geschlussfolgert werden, dass beide Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit und die Sicherstellung der Verträglichkeit bewirken. In der Gesamtschau ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf die Gesamtheit der HO-CM-Patient:innen im Sinne des deutschen Versorgungskontexts auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

4.3.1.2.1.4 HO-CM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien

Für eine HO-CM-Begleittherapie ist gemäß den relevanten Leitlinien eine Behandlung mit Betablockern bzw. Calciumantagonisten empfohlen [4, 5].

Dementsprechend war eine HO-CM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern oder den Calciumantagonisten Verapamil oder Diltiazem auch in der Studie EXPLORER-HCM für Patient:innen in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Die Patient:innen sollten auf ihre individuell benötigte Therapie im Ermessen der Prüfärzt:innen und gemäß den relevanten Leitlinien eingestellt und die Therapie für mindestens 2 Wochen vor dem Screening gut toleriert worden sein.

Für eine beweiskräftige Untersuchung des Therapieeffekts von Mavacamten wurde eine stabile Einstellung der Patient:innen auf ihre individuell benötigten Dosierungen der HO-CM-Begleittherapie angestrebt. Jegliche Therapieanpassung bis hin zur Beendigung der Begleittherapie konnte im Ermessen der Prüfärzt:innen im Studienverlauf jederzeit vorgenommen werden.

Umsetzung der zVT in der Studie EXPLORER-HCM

Die zVT wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV benannt, das am 12. August 2021 stattfand (Vorgangsnummer 2021-B-179) [1]:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Zu den im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommenden Komparatoren erläuterte der G-BA:

„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).“

Wie im Folgenden beschrieben, entspricht die in der Studie EXPLORER-HCM verwendete HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen einer adäquaten Umsetzung der zVT gemäß Festlegung des G-BA.

HOCM-Begleittherapie zu Baseline

In Tabelle 4-21 ist die Anzahl der Patient:innen angegeben, die mit nicht-vasodilatierenden Betablockern bzw. Calciumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) entsprechend der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ behandelt wurden.

Tabelle 4-21: HOCM-Begleittherapie gemäß der zVT zu Baseline in der Studie EXPLORER-HCM

HOCM-Therapie gemäß zVT zu Baseline	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Nicht-vasodilatierende Betablocker n (%)		
Metoprolol	21 (17,1)	20 (15,6)
Metoprololsuccinat	21 (17,1)	22 (17,2)
Metoprololtartrat	5 (4,1)	7 (5,5)
Bisoprolol	26 (21,1)	19 (14,8)
Bisoprololfumarat	4 (3,3)	11 (8,6)
Propranolol	4 (3,3)	1 (0,8)
Propranololhydrochlorid	2 (1,6)	0 (0,0)
Atenolol	6 (4,9)	6 (4,7)
Betaxololhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)
Nadolol	3 (2,4)	2 (1,6)
Sotalol	0 (0,0)	2 (1,6)
Nebivololhydrochlorid	0 (0,0)	2 (1,6)
Calciumantagonisten n (%)		
Verapamil	17 (13,8)	10 (7,8)
Verapamil Hydrochlorid	2 (1,6)	2 (1,6)
Diltiazem	3 (2,4)	1 (0,8)
Diltiazem Hydrochlorid	3 (2,4)	4 (3,1)

HOCM-Therapie gemäß zVT zu Baseline	EXPLORER-HCM
HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; N = Anzahl Patient:innen in der Studie; n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	
a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.	

Anpassungen der HOCM-Begleittherapie während der Studie

Im weiteren Verlauf der Studie EXPLORER-HCM waren Anpassungen der HOCM-Begleittherapie im Ermessen der Prüffärzt:innen jederzeit möglich (siehe Tabelle 4-22). Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Studienteilnehmer:innen bereits während der Screening-Phase adäquat auf eine medikamentöse HOCM-Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe eingestellt waren (siehe folgender Abschnitt). Therapieumstellungen auf andere Substanzklassen waren daher lediglich bei wenigen Patient:innen notwendig. Die Prüffärzt:innen nahmen im weiteren Studienverlauf der Studie EXPLORER-HCM insbesondere Dosisanpassungen vor.

Tabelle 4-22: Anpassungen der HOCM-Begleittherapie im weiteren Verlauf der Studie EXPLORER-HCM

Anpassungen der HOCM-Begleittherapie ^b im weiteren Studienverlauf	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
Punktexposition^c mit einem ..., n (%)		
Betablocker	1 (0,8)	2 (1,6)
Calciumantagonisten	0 (0,0)	1 (0,8)
Permanenter Abbruch jeglicher HOCM-Begleittherapie unter Verwendung eines ..., n (%)		
Betablockers	2 (1,6)	0 (0,0)
Calciumantagonisten	0 (0,0)	0 (0,0)
Wechsel von einem ..., n (%)		
Betablocker zu einem Calciumantagonisten	2 (1,6)	1 (0,8)
Calciumantagonisten zu einem Betablocker	2 (1,6)	0 (0,0)
Mind. eine Dosisanpassung eines ..., n (%)		
Betablockers	9 (7,3)	7 (5,5)
Calciumantagonisten	2 (1,6)	6 (4,7)
Überlappung verschiedener Medikationen unter ..., n (%)		
Betablockern	3 (2,4)	2 (1,6)
Calciumantagonisten	1 (0,8)	0 (0,0)

Anpassungen der HOCM-Begleittherapie ^b im weiteren Studienverlauf	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 128)
<p>HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; N = Anzahl Patient:innen in der Studie; n = Anzahl Patient:innen mit Ereignis</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen</p> <p>b. Therapieanpassungen waren nicht auf nicht-vasodilatierende Betablocker bzw. Verapamil und Diltiazem beschränkt.</p> <p>c. Therapiedauer von maximal 2 Tagen</p>		

Therapieeinstellung der Patient:innen mit der HOCM-Begleittherapie

Bereits zu Studienbeginn der Studie EXPLORER-HCM wurde eine stabile Einstellung der HOCM-Begleittherapie angestrebt. Wie bereits beschrieben, waren Anpassungen im Ermessen der Prüffärzt:innen jedoch jederzeit möglich. Neben der Symptomatik liefern wichtige kardiale Parameter wie z. B. der systolische und diastolische Blutdruck und insbesondere die Herzfrequenz den Prüffärzt:innen Hinweise auf die Güte der Einstellung der HOCM-Begleittherapie [6].

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) liegt ein normaler Blutdruck bei systolisch < 130 mmHg und diastolisch < 85 mmHg [112]. Der normale Ruhepuls liegt laut der deutschen Herzstiftung bei 60–80 Schlägen pro Minute [113].

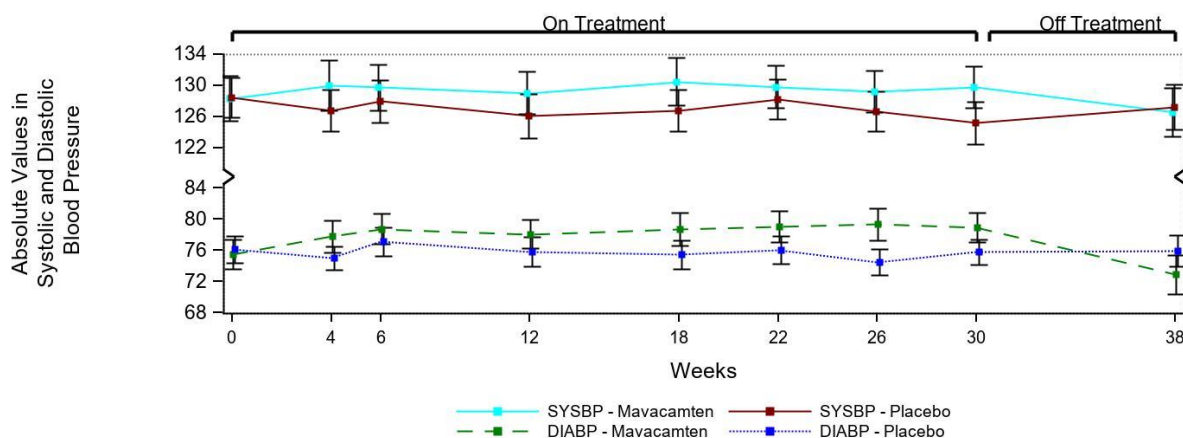
Betablocker senken durch ihre negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung die Herzfrequenz und den Blutdruck. Eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minuten sollte unter Beta-blockade angestrebt werden. Ebenfalls sollte der Blutdruck im oben beschriebenen Normbereich bleiben. Auch Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem haben eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung auf das Myokard. Die Bewertung von Herzfrequenz und Blutdruck kann somit einen guten Hinweis auf die Güte der Therapieeinstellung der Patient:innen geben.

In der Studie EXPLORER-HCM lagen die mittlere Herzfrequenz sowie der mittlere systolische und diastolische Blutdruck der Patient:innen zu Baseline im Normbereich (siehe Tabelle 4-23). Dies lässt den Schluss zu, dass die Patient:innen zu Baseline stabil auf ihre individuell benötigte Dosis eingestellt waren.

Wie bereits beschrieben, wurden die jeweiligen Dosierungen laufend überprüft und bei Notwendigkeit angepasst. Im weiteren Studienverlauf bewegten sich die oben genannten Parameter im Mittel durchweg in den entsprechenden Normbereichen (siehe Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8).

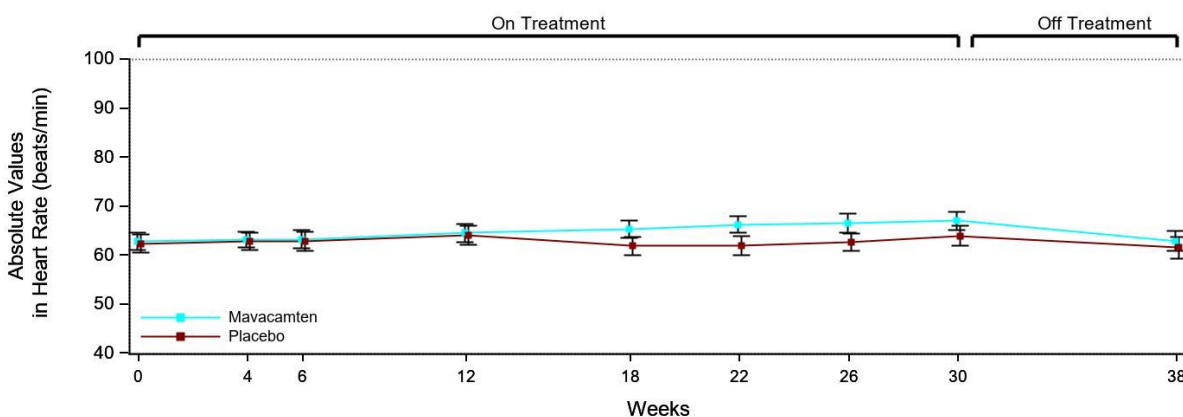
Tabelle 4-23: Vitalparameter der Patient:innen zu Baseline in der Studie EXPLORER-HCM

Vitalparameter	EXPLORER-HCM	
	Mavacamten ^a (N = 123)	Placebo ^a (N = 123)
Herzfrequenz [Schläge/min], n	123	128
Mittelwert (SD)	62,9 (10,1)	62,4 (10,6)
Median	62,0	61,0
Q1; Q3	56,0; 68,0	55,5; 68,0
Min; Max	41; 108	41; 90
Systolischer Blutdruck [mmHg], n (%)	123	128
Mittelwert (SD)	128,4 (16,2)	128,4 (14,6)
Median	127,0	129,0
Q1; Q3	117,0; 139,0	118,5; 137,0
Min; Max	90; 183	94; 182
Diastolischer Blutdruck [mmHg], n	123	128
Mittelwert (SD)	75,5 (10,8)	76,1 (9,9)
Median	76,0	77,0
Q1; Q3	68,0; 82,0	71,0; 83,0
Min; Max	47; 110	40; 104
Max = Maximum; Min = Minimum; Q1 = erstes Quartil; Q3 = drittes Quartil; SD = Standardabweichung		
a. Zusätzlich zu einer HO-CM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen.		



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

Abbildung 4-7: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM
 SYSBP = Systolischer Blutdruck; DIASBP = Diastolischer Blutdruck



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

Abbildung 4-8: Absolute Herzfrequenz im Verlauf der Studie EXPLORER-HCM

Fazit zur Umsetzung der zVT in der Studie EXPLORER-HCM

Die HOCM-Begleittherapie bestand in beiden Behandlungsarmen der Studie EXPLORER-HCM u. a. aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen. Es wurden insbesondere nicht-vasodilatierende Betablocker und Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyridin-Typ (d. h. Verapamil oder Diltiazem) eingesetzt (siehe Tabelle 4-21).

Notwendige Anpassungen bis hin zur Beendigung der HOCM-Begleittherapie im Ermessen der Prüfer:innen konnten während der gesamten Studie jederzeit vorgenommen werden. Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck der Patient:innen lagen zu Baseline wie auch im weiteren Verlauf der Studie durchgehend im jeweiligen Normbereich, woraus sich eine adäquate Einstellung auf die individuell benötigte Dosierung der HOCM-Begleittherapie ableiten lässt.

Somit wurde die vom G-BA bestimmte zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studie EXPLORER-HCM adäquat umgesetzt.

4.3.1.2.1.5 Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer betrug in beiden Armen 38,1 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer war mit 30,4 Wochen im Mavacamten-Arm und 30,3 Wochen im zVT-Arm zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie EXPLORER-HCM

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a N = 123	Placebo ^a N = 128
Beobachtungsdauer^b [Wochen]		
Mittelwert (SD)	37,6 (3,3)	37,9 (3,2)
Median	38,1	38,1
Q1; Q3	37,4; 38,6	37,6; 38,6
Min; Max	13,0; 40,6	6,3; 41,6
Behandlungsdauer^c [Wochen]		
Mittelwert (SD)	30,1 (3,4)	30,1 (2,4)
Median	30,4	30,3
Q1; Q3	30,1; 31,0	29,7; 31,0
Min; Max	1,6; 40,3	6,1; 33,4
Max = Maximum; Min = Minimum; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; Q1 = erstes Quartil; Q3 = drittes Quartil; SD = Standardabweichung		
a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen.		
b. Operationalisiert als (Datum der Randomisierung minus Datum des Todes bei verstorbenen Patient:innen bzw. dem letzten Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient / die Patientin noch lebte bei noch lebenden Patient:innen + 1)/7.		
c. Operationalisiert als (Datum letzte Dosis minus Datum erste Dosis + 1)/7.		

4.3.1.2.1.6 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie EXPLORER-HCM entspricht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet [35]. Alle Studienteilnehmer:innen wurden im Vereinigten Königreich, in Europa, Israel oder in den USA rekrutiert und behandelt. Die Behandlung der HOCM erfolgte insbesondere mit Arzneimitteln, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen.

Das in der Studie EXPLORER-HCM verwendete Dosierungsschema basierend auf den Parametern LVOT-Gradienten (Wirksamkeit) und LVEF (Verträglichkeit) und der zusätzlichen Messung der PK von Mavacamten wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von Mavacamten weiterentwickelt. Die Dosierungseinstellung und -überwachung laut Fachinformation von Mavacamten erfolgt auf Grundlage der Parameter LVOT-Gradient und LVEF, während die Messung der PK entfällt [35]. Als Quintessenz seiner Untersuchung im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens stellte das CHMP abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden kann [3].

Ferner muss unabhängig vom gewählten Vorgehen und von der Auswahl der Parameter die Verträglichkeit für die Patient:innen garantiert werden. So bestätigt das CHMP der EMA nach seiner Untersuchung sowohl für das Dosierungsschema der Studie EXPLORER-HCM als auch für dessen Weiterentwicklung ohne Verwendung der PK die Sicherstellung der Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt. Die Fachinformation empfiehlt für diese Patient:innen eine Startdosis von 2,5 mg Mavacamten einmal täglich und eine maximale Dosis von 5 mg einmal täglich [35]. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patient:innen im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patient:innen im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext [36, 37].

Unter Berücksichtigung dieser Annahme und der Anwendung der IQWiG-Methodik auf die 8 % Patient:innen in der Studie EXPLORER-HCM, deren CYP2C19-Phänotyp als unbestimmt klassifiziert wurde, verändert sich die Anzahl an Patient:innen mit Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“ rechnerisch in der Studie EXPLORER-HCM nicht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EXPLORER-HCM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie EXPLORER-HCM wurde zentral unter Verwendung eines IXRS durchgeführt. Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, bei der der Sponsor, Prüfärzt:innen, Studienpersonal und Patient:innen keine Information über die Zuteilung der Patient:innen zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM
Endpunkt
<i>Morbidität</i>
Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit
Klinisches Ansprechen
<i>Hauptanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen zu Woche 30^a
<i>Zusatzanalysen</i>
<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der pVO₂ zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA Anteil an Patient:innen mit Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

EXPLORER-HCM
Endpunkt
<p>Maximale Belastungszeit</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA • Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30 mittels Ereigniszeitanalyse
<p>Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg (AUC) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
Ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität
<p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit vollständigem Ansprechen zu Woche 30^b • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten (in Ruhe, durch Valsalva-Manöver) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA • Anteil an Patient:innen mit LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg nach Belastung zu Woche 30 • Anteil Patient:innen mit Abwesenheit SAM zu Woche 30 • Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit MR zu Woche 30 • Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der septalen Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der posterioren Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der MET zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik
<p>HCMSQ</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der HCMSQ-Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der HCMSQ-Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der HCMSQ-Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

EXPLORER-HCM
Endpunkt
<p>PGI-C</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 („minimal verschlechtert“, „stark verschlechtert“ oder „sehr stark verschlechtert“) <p>PGI-S</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 gegenüber Baseline
Allgemeiner Gesundheitszustand
<p>EQ-5D-5L VAS</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der EQ-5D-5L VAS über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>KCCQ</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CSS und OSS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CSS und OSS über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der KCCQ-Summscores TSS, CCS und OSS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA
Verträglichkeit^c
<p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE <p><i>Zusatzanalysenanhang</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • UESI nach Schweregrad • UE von klinischem Interesse nach Schweregrad • Schwere UE und SUE nach SOC/PT (Anhang 4-G) <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute LVEF im Studienverlauf als mittlere Scores (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve

EXPLORER-HCM
Endpunkt
<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (Anhang 4-G) • Jegliche UE nach SOC/PT (Anhang 4-G)
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; AUC = <i>Fläche unter der Zeit-Borg-Kurve</i>; CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; LVEF = <i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>; LVOT = <i>Linksventrikulärer Ausflusstrakt</i>; MET = <i>metabolische Äquivalente</i>; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; MR = <i>Mitralklappeninsuffizienz</i>; NT-proBNP = <i>N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid</i>; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT = <i>Preferred Term</i>; pVO₂ = <i>maximale Sauerstoffaufnahme</i>; RPE = <i>Ratings of Perceived Exertion</i>; SAM = <i>systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe</i>; SOC = <i>System-Organ-Klasse</i>; SUE = <i>schwerwiegendes UE</i>; UE = <i>unerwünschtes Ereignis</i>; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; UESI = <i>UE von speziellem Interesse</i></p> <p>a. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline und/oder (ii) Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradiententypen (in Ruhe, durch Valsalva-Manöver, nach Belastung).</p> <p>c. Die Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8%) beobachtet.</p>

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Morbidität

4.3.1.3.1.1 Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit

4.3.1.3.1.1.1 Klinisches Ansprechen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts *klinisches Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Das klinische Ansprechen wird im vorliegenden Dossier dargestellt als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><i>und/oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><u>pVO₂</u></p> <p>Die pVO₂ wurde in der Studie EXPLORER-HCM während des Screenings und zu Woche 30 (EOT) mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung nach einer 4-stündigen Nahrungskarenz vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben. Die Belastung der Patient:innen wurde unter standardisierten Bedingungen nach einem festgelegten Stufen-</p>

protokoll auf dem Laufband oder auf dem Fahrradergometer durchgeführt, und zwar bis zur individuellen maximalen Belastungsgrenze. Die pVO_2 wurde entsprechend den a priori definierten Kriterien zum Zeitpunkt der maximalen Ausbelastung erfasst (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.1).

NYHA-Klasse

Die NYHA-Klasse wurde durch die Prüfärzt:innen während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS) erhoben.

Auswertung

Hauptanalyse

- Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen zu Woche 30

Zusatzanalysen

- Anteil an Patient:innen mit Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.
- Veränderung der pVO_2 (mL/kg/min) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA

Die binären Endpunkte wurden unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95 %-KI analysiert.

In die ANCOVA gingen Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren (NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung) als feste Effekte ein. Kleinste-Quadrate-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte mittlere Differenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt. Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt

Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.

ANCOVA = *Analysis of Covariance*; CPET = *Cardiopulmonary Exercise Testing*; EOS = *End of Study*; EOT = *End of Treatment*; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA = *New York Heart Association*; ITT = *Intention-to-treat*; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; pVO_2 = maximale Sauerstoffaufnahme; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
Klinisches Ansprechen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Zusatzanalyse (Verbesserung der NYHA-Klasse)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	OR [95 %-KI] ^d p-Wert ^d	RD [95 %-KI] ^c p-Wert ^c
Hauptanalyse					
Klinisches Ansprechen ^b	45/123 (36,6)	22/128 (17,2)	2,12 [1,36; 3,31] 0,0009	2,74 [1,51; 5,44] 0,0005	19,47 [8,65; 30,30] 0,0004
Zusatzanalyse: Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline					
Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse ^b	80/123 (65,0)	40/128 (31,3)	2,06 [1,55; 2,73] < 0,0001	4,28 [2,45; 8,00] < 0,0001	33,29 [21,83; 44,74] < 0,0001
HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; OR = <i>Odds Ratio</i> ; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen. b. Patient:innen, für die keine geeigneten Werte zur NYHA-Klasse bzw. pVO ₂ zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Diese Non-Responder-Imputation wurde bei jeweils 3 (Hauptanalyse) und 2 Patient:innen (Zusatzanalyse) in beiden Behandlungsarmen angewandt. c. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation. d. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.					

Für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* zu Woche 30 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mavacamten (siehe Tabelle 4-29). So zeigten deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm ein klinisches Ansprechen zu Woche 30 im Vergleich zum zVT-Arm (36,6 % vs. 17,2 %, RR [95 %-KI] = 2,12 [1,36; 3,31], p-Wert = 0,0009).

Hinsichtlich der Einzelkomponente *Verbesserung der NYHA-Klasse* zeigten deutlich mehr Patient:innen eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline im Mavacamten-Arm (65,0 %) im Vergleich zum zVT-Arm (31,3 %). Dieses

Ergebnis war statistisch signifikant (RR [95 %-KI] = 2,06 [1,55; 2,73]), p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-29).

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zusatzanalyse (Veränderung der *maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂)* zu Woche 30 gegenüber Baseline)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95%-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
ANCOVA ^c	120	18,95 (4,89)	1,28 [0,64; 1,91]	125	19,90 (4,93)	-0,07 [-0,69; 0,55]	1,35 [0,58; 2,12] 0,0006	0,44 [0,18; 0,69]

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

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

Die Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* basieren ebenfalls auf der zweiten Einzelkomponente *maximale Sauerstoffaufnahme (pVO₂)* (siehe Tabelle 4-29). Die mittlere pVO₂ war zu Baseline zwischen beiden Behandlungsarmen auf ähnlichem Niveau (Mavacamten-Arm: 18,95 mL/kg/min und Placebo-Arm: 19,90 mL/kg/min). Von Baseline zu Woche 30 zeigte sich eine mittlere Veränderung der pVO₂ um 1,28 mL/kg/min im Mavacamten-Arm und um -0,07 mL/kg/min im zVT-Arm gegenüber Baseline. Insgesamt zeigten die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung der pVO₂ um 1,35 mL/kg/min (MWD [95 %-KI]: 1,35 [0,58; 2,12]; p-Wert = 0,0006).

Die Therapieeffekte hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie deren klinische Relevanz für die Patient:innen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.5 zusammenfassend eingeordnet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.1.2 Maximale Belastungszeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts *maximale Belastungszeit*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Die körperliche Belastbarkeit der Patient:innen wurde in der Studie EXPLORER-HCM während des Screenings und zu Woche 30 (EOT) mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung beurteilt, und zwar nach einer 4-stündigen Nahrungskarenz und vor Verabreichung der Studienmedikation unter standardisierten Bedingungen (siehe Tabelle 4-27). Die maximale Belastungszeit war definiert als die Dauer zwischen Beginn und regulärem Ende der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome. Die Patient:innen wurden durch das Studienpersonal motiviert, die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung bis zu ihrer maximalen Belastungsgrenze entsprechend der vorabdefinierten Abbruch- und Ausbelastungskriterien durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.1).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA • Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung zu Woche 30 mittels Ereigniszeitanalyse <p>In die ANCOVA gingen die Behandlung, der Ausgangswert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. Kleinste-Quadrat-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte mittlere Differenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt.</p> <p>Hazard Ratios (HR) und das zugehörige 95 %-KI sowie der zugehörige p-Wert wurden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung und dem Baseline-Wert als Kovariaten ermittelt. Die Visualisierung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methodik. Die mediane maximale Belastungszeit zu Woche 30 wurde mit dem zugehörigen 95 %-KI berichtet.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; HR = <i>Hazard Ratio</i>; EOT = <i>End of Treatment</i>; ITT = <i>Intention-to-treat</i>; KI = Konfidenzintervall; NYHA = <i>New York Heart Association</i></p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
Maximale Belastungszeit	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiter, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Armen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt maximale Belastungszeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt maximale Belastungszeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
ANCOVA ^c	120	10,1 (4,03)	0,89 [0,44; 1,35]	125	10,4 (4,06)	0,21 [-0,24; 0,66]	0,69 [0,14; 1,24] 0,0147	0,31 [0,06; 0,56]

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

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

Die mittlere maximale Belastungszeit zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (10,1 Minuten vs. 10,4 Minuten). Weiter zeigte sich von Baseline zu Woche 30 eine mittlere Veränderung der maximalen Belastungszeit um 0,89 Minuten im Mavacamten-Arm und um 0,21 Minuten im zVT-Arm. Insgesamt zeigten die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung der maximalen Belastungszeit um 0,69 Minuten (MWD [95 %-KI]: 0,69 [0,14; 1,24]; p-Wert = 0,0147).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Woche 30	120	117 (97,5)	10,33 [9,98; 11,17]	125	123 (98,4)	9,40 [8,75; 9,98]	0,67 [0,51; 0,88]	0,0047

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

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

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

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

Die mediane maximale Belastungszeit zu Baseline betrug im Mavacamten-Arm 9,57 Minuten (95 %-KI: [8,85; 10,17]) und im zVT-Arm 9,98 Minuten (95 %-KI: [9,13; 11,00]) (siehe Anhang 4G). Zu Woche 30 erhöhte sich diese auf 10,33 Minuten im Mavacamten-Arm (95 %-KI: [9,98; 11,17]) und reduzierte sich auf 9,40 Minuten im zVT-Arm (95 %-KI: [8,75; 9,98]). Insbesondere zeigte sich eine verbesserte maximale Belastungszeit zu Woche 30 um ca. eine Minute zugunsten von Mavacamten. Dies zeigte sich sowohl in den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-9) als auch im signifikanten HR von 0,67 (95 %-KI: [0,51; 0,88], p-Wert = 0,0047), was einer Reduktion des Risikos für einen vorzeitigen Abbruch der Belastungsuntersuchung um 33 % entspricht (siehe Tabelle 4-34).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

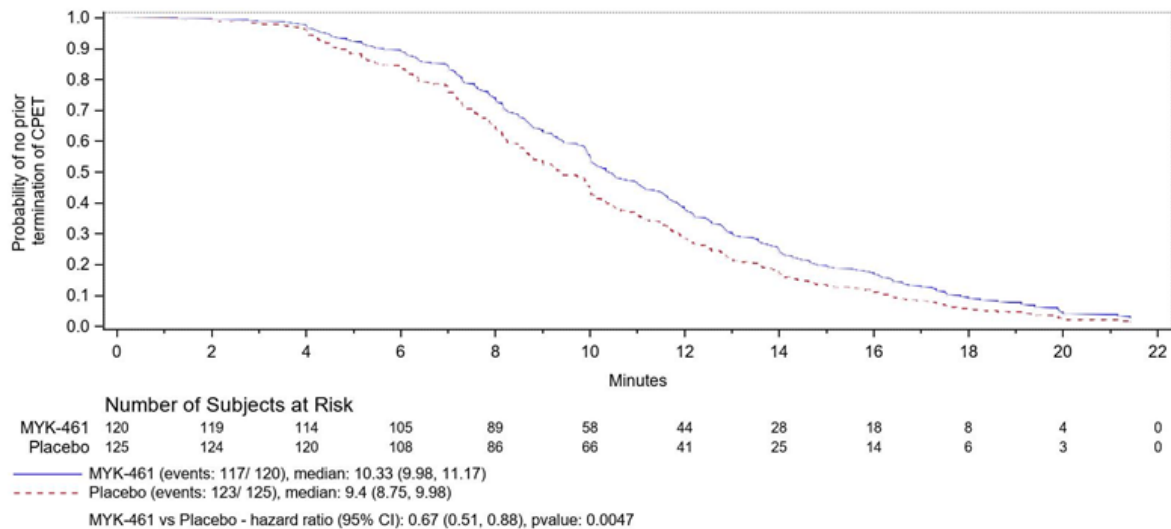


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung zu Woche 30.

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

Die Therapieeffekte hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie deren klinische Relevanz für die Patient:innen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.5 zusammenfassend eingeordnet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.1.3 Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts *Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Die Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM wurden gebeten, ihr Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg vor Beginn der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung anzugeben (nach 5 Minuten in Rückenlage und 2 Minuten Stehen). Weiter wurde ihr Belastungsempfinden zum Ende jeder vollen Minute in regelmäßigen Abständen während der Untersuchung bis zur maximalen Belastungszeit abgefragt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.1). Auf der 15-stufigen Skala von 6 bis 20 beurteilen die Patient:innen dabei ihr subjektives Belastungsempfinden (6 = „überhaupt nicht anstrengend“, 7–8 = „extrem leicht“, 9–10 = „sehr leicht“, 11–12 = „leicht“, 13–14 = „etwas anstrengend“, 15–16 = „anstrengend“, 17–18 = „sehr anstrengend“, 19 = „extrem anstrengend“, 20 = „maximal anstrengend“). Das patientenberichtete Belastungsempfinden während der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wird durch die „Fläche unter der Borg-Kurve im Verlauf der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung“ (<i>Area Under the Curve</i>, AUC) operationalisiert (Einheit: Borg-Minuten, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.1). Niedrigere Werte geben ein weniger starkes (d. h. besseres) Belastungsempfinden an.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg (AUC) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <p>In die ANCOVA gingen die Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. Kleinste-Quadrat-</p>

<p>Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; AUC = <i>Area Under the Curve</i> (Fläche unter der Zeit-Borg-Kurve); HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ITT = <i>Intention-to-treat</i>; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; RPE = <i>Ratings of Perceived Exertion</i>; KI = Konfidenzintervall</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Belastungsempfinden* gemäß RPE-Skala nach Borg in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; RPE = <i>Ratings of Perceived Exertion</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für die RPE-Skala nach Borg waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die Dauer der Belastungsuntersuchung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-37).

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Armen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Belastungsempfinden* gemäß RPE-Skala nach Borg als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für die RPE-Skala nach Borg während der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Baseline und Woche 30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Rücklaufquoten n/N (%)^a			
Zeitpunkt	Baseline		Woche 30	
	Mavacamten^b	Placebo^b	Mavacamten^b	Placebo^b
<i>Vor Beginn der Belastungsuntersuchung</i>				
Nach 5 Minuten auf dem Rücken liegend	94/123 (76,4)	96/128 (75,0)	93/120 (77,5)	92/125 (73,6)
Nach 2 Minuten Stehen	97/123 (78,9)	96/128 (75,0)	96/120 (80,0)	95/125 (76,0)
<i>Nach Beginn der Belastungsuntersuchung</i>				
1 Minute	102/123 (82,9)	103/128 (80,5)	93/120 (77,5)	101/125 (80,8)
2 Minuten	114/123 (92,7)	114/128 (89,1)	108/119 (90,8)	115/124 (92,7)
3 Minuten	100/120 (83,3)	102/128 (79,9)	93/118 (78,8)	100/123 (81,3)
4 Minuten	107/116 (92,2)	110/123 (89,4)	107/114 (93,9)	111/120 (92,5)
5 Minuten	90/109 (82,6)	92/117 (78,6)	87/109 (79,8)	92/113 (81,4)
6 Minuten	98/105 (93,3)	98/108 (90,7)	98/105 (93,3)	100/108 (92,6)
7 Minuten	79/95 (83,2)	81/102 (79,4)	78/99 (78,8)	83/100 (83,0)
8 Minuten	79/83 (95,2)	82/92 (89,1)	84/89 (94,4)	82/86 (95,3)
9 Minuten	61/70 (87,1)	62/76 (81,6)	59/73 (80,8)	65/76 (85,5)
10 Minuten	53/55 (96,4)	57/62 (91,9)	56/58 (96,6)	64/66 (97,0)
11 Minuten	42/48 (87,5)	42/53 (79,2)	42/51 (82,4)	44/54 (81,5)
12 Minuten	40/42 (95,2)	42/45 (93,3)	42/44 (95,5)	39/41 (95,1)
13 Minuten	23/28 (82,1)	25/30 (83,3)	25/33 (75,8)	26/34 (76,5)
14 Minuten	21/22 (95,5)	22/25 (88,0)	25/28 (89,3)	23/25 (92,0)
15 Minuten	14/16 (87,5)	15/19 (78,9)	17/21 (81,0)	13/19 (68,4)
16 Minuten	11/11 (100)	11/12 (91,7)	16/18 (88,9)	13/14 (92,9)
17 Minuten	7/7 (100)	8/9 (88,9)	10/13 (76,9)	6/8 (75,0)

EXPLORER-HCM	Rücklaufquoten n/N (%) ^a			
	Baseline		Woche 30	
	Mavacamten ^b	Placebo ^b	Mavacamten ^b	Placebo ^b
18 Minuten	3/3 (100)	5/5 (100)	7/8 (87,5)	6/6 (100)
19 Minuten	1/1 (100)	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	4/5 (80,0)
20 Minuten	1/1 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
21 Minuten	0	3/4 (75,0)	4/4 (100)	2/3 (66,7)
22 Minuten	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/2 (50,0)

N = Anzahl Patient:innen, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch unter kardiopulmonaler Belastung befanden, d. h. Patient:innen, die die maximale Belastungszeit noch nicht erreicht hatten; n = Anzahl der Patient:innen, die einen Borg-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt berichteten

a. Patient:innen mit fehlendem Wert für die maximale Belastungszeit wurden nicht berücksichtigt.

b. Zusätzlich zu einer HOcm-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt *Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse (Veränderung der AUC zu Woche 30 gegenüber Baseline)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95%-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-K] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^d [95 %-KI]
ANCOVA ^c	110	365,5 (38,13)	-9,60 [-15,39; -3,81]	112	350,8 (37,80)	1,53 [-4,13; 7,19]	-11,13 [-18,14; -4,11] 0,0020	-0,42 [-0,68; -0,15]

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

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

Das mittlere Belastungsempfinden zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen auf ähnlichem Niveau (365,5 Borg-Minuten vs. 350,8 Borg-Minuten). Es zeigte sich von Baseline zu Woche 30 eine mittlere Reduktion des Belastungsempfindens um 9,60 Borg-Minuten im Mavacamten-Arm wohingegen eine mittlere Erhöhung um 1,53 Borg-Minuten im zVT-Arm beobachtet wurde. Dies entspricht einer relativen Änderung innerhalb der Studienarme im Vergleich zu Baseline um -2,6 % im Mavacamten-Arm bzw. und um 0,4 % im zVT-Arm. Insgesamt zeigten die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung des Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg um 3,1 % (MWD [95 %-KI]: -11,13 [-18,14; -4,11]; p-Wert = 0,0020).

Die Therapieeffekte hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie deren klinische Relevanz für die Patient:innen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.5 zusammenfassend eingeordnet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.1.4 Ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung der *ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden folgende zusätzliche Parameter betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten vollständig einordnen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges klinisches Ansprechen • LVOT-Spitzengradient (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung) • Systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM) • Mitralklappenregurgitation (MR) • NT-proBNP (kardialer Marker der Schwere der Herzinsuffizienz) • Wanddicke (septal, posterior) • Metabolische Äquivalente (MET) <p>Der Endpunkt <i>vollständiges klinisches Ansprechen</i> war definiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA-Klasse I und • LVOT-Gradient < 30 mmHg für alle 3 Gradiententypen (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung). <p><u>NYHA-Klasse</u></p> <p>Die NYHA-Klasse wurde durch die Prüfer:innen während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS) erhoben.</p> <p><u>LVOT-Spitzengradient in Ruhe und unter Valsalva-Manöver</u></p> <p>Der LVOT-Spitzengradient in Ruhe und unter Valsalva-Manöver wurde mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS).</p> <p><u>LVOT-Spitzengradient nach Belastung</u></p> <p>Der LVOT-Spitzengradient nach Belastung wurde mittels Stress-Echokardiographie während des Screenings und zu Woche 30 (EOT) erhoben. Die Stress-Echokardiographie wurde nach 4-stündiger Nahrungskarenz und nach einem standardisiertem Belastungstest auf einem Laufband- oder Fahrradergometer durchgeführt und konnte am selben Tag oder an einem anderen Tag als die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Wurden beide Prozeduren am selben Tag durchgeführt, musste der/die Patient:in sich der Belastung nur einmal unterziehen, wobei erst die Belastungsuntersuchung und dann die Stress-Echokardiographie durchgeführt wurde.</p> <p><u>SAM, MR, Wanddicke</u></p> <p>SAM und MR sowie die Wanddicke (septal, posterior) wurden mittels TTE erhoben, und zwar während des Screenings, an Tag 1 sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26 und 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS), jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>NT-proBNP</u></p> <p>Blutproben zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration wurden an Tag 1 entnommen sowie zu den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) und zusätzlich zu Woche 38 (EOS). Die Blutentnahme musste in Ruhe und vor jeglicher Belastung stattfinden.</p> <p><u>MET</u></p> <p>MET wurden im Rahmen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung während des Screenings und zu Woche 30 erhoben.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit vollständigem klinischen Ansprechen zu Woche 30 • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten (in Ruhe, unter Valsalva-Manöver) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA • Anteil an Patient:innen mit LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg nach Belastung zu Woche 30^a • Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit SAM zu Woche 30^b • Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit MR zu Woche 30^c • Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der Wanddicke (septal, posterior) zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der MET zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <p>In die ANCOVA gingen Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. In das MMRM gingen zusätzlich der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt als feste Effekte ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Kleinste-Quadrate-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt. Die binären Endpunkte wurden unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95 %-KI analysiert.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; EOS = <i>End of Study</i>; EOT = <i>End of Treatment</i>; KI = Konfidenzintervall; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = metabolische Äquivalente; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; MR = Mitralklappenregurgitation; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe; TTE = transthorakale Echokardiographie</p> <p>a. Eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg zu Baseline.</p> <p>b. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.</p> <p>c. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
Vollständiges klinisches Ansprechen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LVOT-Spitzengradient ^a	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
SAM	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
MR	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
NT-proBNP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Wanddicke (septal, posterior)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = metabolische Äquivalente; MR = Mitralklappenregurgitation; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe						
a. In Ruhe, unter Valsalva-Manöver, nach Belastung.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Armen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

Für die Endpunkte LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung, SAM und MR wurden die Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, die schon zu Baseline das jeweilige Response-Kriterium aufwiesen. Dennoch wurde eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass das ITT-Prinzip weiter als adäquat umgesetzt angesehen werden kann. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die *ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität* als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analysen (binäre Endpunkte)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	OR ^c [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Ergänzende Analyse: Anteil an Patient:innen mit vollständigem klinischen Ansprechen zu Woche 30					
Vollständiges klinisches Ansprechen	32/117 (27,4)	1/126 (0,8)	34,44 [4,75; 249,70] 0,0005	43,66 [8,06; 2.136,66] < 0,0001	26,43 [18,23; 34,63] < 0,0001
Ergänzende Analyse: Anteil an Patient:innen mit LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung zu Woche 30					
LVOT-Spitzen- gradient < 50 mmHg nach Belastung ^d	75/101 (74,3)	22/106 (20,8)	3,46 [2,37; 5,05] < 0,0001	12,31 [5,82; 25,81] < 0,0001	52,40 [41,00; 63,80] < 0,0001
Ergänzende Analyse: Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit SAM zu Woche 30					
Abwesenheit SAM ^e	76/94 (80,9)	33/97 (34,0)	2,43 [1,80; 3,27] < 0,0001	9,07 [4,19; 18,50] < 0,0001	47,80 [35,62; 59,99] < 0,0001
Ergänzende Analyse: Anteil an Patient:innen mit Abwesenheit MR zu Woche 30					
Abwesenheit MR ^f	10/111 (9,0)	0/120 (0,0)	NE	NE	8,96 [3,63; 14,28] 0,0010
<p>KI = Konfidenzintervall; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; MR = Mitralklappenregurgitation; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NE = Nicht schätzbar; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen.</p> <p>b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der Cochran Mantel CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.</p> <p>d. Eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT ≥ 50 mmHg zu Baseline.</p> <p>e. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.</p> <p>f. Eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität* aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analysen (Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline)

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^c [95 %-KI]
Veränderung des LVOT-Gradienten in Ruhe zu Woche 30 gegenüber Baseline								
MMRM ^c	123	51,70 (29,44)	-37,98 [-42,07; -33,89]	128	51,08 (31,95)	-5,90 [-9,89; -1,90]	-32,09 [-37,35; -26,82] < 0,0001	-1,50 [-1,78; -1,22]
Veränderung des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver zu Woche 30 gegenüber Baseline								
MMRM ^c	123	72,35 (31,72)	-48,55 [-53,59; -43,50]	128	73,92 (32,02)	-10,95 [-15,87; -6,03]	-37,59 [-44,12; -31,07] < 0,0001	-1,42 [-1,70; -1,14]
Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline								
ANCOVA ^d	117	85,7 (34,83)	-44,71 [-50,94; -38,49]	122	83,7 (35,79)	-9,11 [-15,22; -3,00]	-35,60 [-43,15; -28,06] < 0,0001	-1,19 [-1,47; -0,92]
Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline								
MMRM ^c	120	1.515,56 (2.066,39)	-1046,75 [-1.204,15; -889,35]	126	1.050,13 (1.138,74)	-124,98 [-278,25; 28,29]	-921,77 [-1.120,44; -723,09] < 0,0001	-1,16 [-1,43; -0,89]
Veränderung der septalen Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline								
MMRM ^c	120	16,76 (2,45)	0,24 [-0,04; 0,52]	127	16,70 (2,82)	1,48 [1,21; 1,74]	-1,23 [-1,58; -0,89] < 0,0001	-0,89 [-1,16; -0,63]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
EXPLORER- HCM	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95%-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^e [95 %-KI]
Veränderung der posterioren Wanddicke zu Woche 30 gegenüber Baseline								
MMRM ^c	116	11,66 (2,42)	-0,45 [-0,74; -0,17]	124	11,39 (2,41)	0,35 [0,07; 0,63]	-0,80 [-1,16; -0,44] < 0,0001	-0,57 [-0,83; -0,31]
Veränderung der MET zu Woche 30 gegenüber Baseline								
ANCOVA ^d	120	5,41 (1,40)	0,37 [0,19; 0,55]	125	5,69 (1,41)	-0,02 [-0,19; 0,16]	0,39 [0,17; 0,60] 0,0006	0,44 [0,19; 0,60]
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; KI = Konfidenzintervall; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; MET = metabolische Äquivalente; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. Der Baseline-Wert, Behandlung und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gingen als feste Effekte in das Modell ein.</p> <p>e. Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1[3/(4*(N_{\text{Mavacamten}}+N_{\text{Placebo}}-2)-1)]$ multipliziert.</p>								

Für die *ergänzend betrachteten klinischen Endpunkte*, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind, ergaben sich ausschließlich sehr starke Effekte in Form von klinisch relevanten Vorteilen zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT (siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42).

So zeigte mehr als ein Viertel der Patient:innen im Mavacamten-Arm ein *vollständiges klinisches Ansprechen* zu Woche 30, im Vergleich zu einem/einer einzelnen Patient:in im zVT-Arm (27,4 % vs. 0,8 %, RR [95 %-KI]: 34,44 [4,75; 249,70], p-Wert = 0,0005) (siehe Tabelle 4-41).

Ebenso zeigten deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm zu Woche 30 einen *LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg nach Belastung* (74,3 %) als im zVT-Arm (20,8 %), und zwar bezogen auf Patient:innen mit einem LVOT-Spitzengradienten \geq 50 mmHg. Dieser Effekt war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 3,46 [2,37; 5,05], p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-41).

Auch die Analyse der *Veränderung der LVOT-Gradienten* basierend auf dem MMRM bzw. der ANCOVA ergaben statistisch signifikante Verbesserungen von Baseline zu Woche 30 zugunsten von Mavacamten für alle drei Gradiententypen (MWD [95 %-KI]): *LVOT-Gradient in Ruhe* basierend auf dem MMRM: -32,09 [-37,55; -26,82], p-Wert < 0,0001; *LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver*, basierend auf dem MMRM: -37,59 [-44,12; -31,07], p-Wert < 0,0001; *LVOT-Spitzengradienten nach Belastung*, basierend auf der ANCOVA: -35,60 [-43,15; 28,06], p-Wert < 0,0001 (siehe Tabelle 4-42).

Dies geht auch aus der graphischen Darstellung der mittleren Veränderung der LVOT-Gradienten in Ruhe und unter Valsalva-Manöver hervor (siehe Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11). Ab Woche 4 trennen sich die Kurven der beiden Behandlungsarme und das Ausmaß der Verbesserungen zugunsten von Mavacamten hält über den gesamten Behandlungszeitraum an.

In Bezug auf Patient:innen, bei denen zu Baseline eine *systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM)* vorlag, war bei 80,9 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm zu Woche 30 das SAM-Phänomen nicht mehr feststellbar, im Vergleich zu 34 % der Patient:innen im zVT-Arm. Dieser Effekt war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,43 [1,80; 3,27], p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-41).

In Bezug auf Patient:innen, bei denen zu Baseline eine *Mitralklappenregurgitation (MR)* vorlag, war bei 9,0 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm zu Woche 30 keine MR mehr feststellbar, während bei allen Patient:in im zVT-Arm zu Woche 30 die MR weiterhin bestand. Der Unterschied war statistisch signifikant (RD [95 %-KI]: 8,96 [3,63; 14,28], p-Wert = 0,0010) (siehe Tabelle 4-41).

Auch die Analyse der *Veränderung des NT-proBNP* basierend auf dem MMRM ergab eine statistisch signifikante Verbesserung von Baseline zu Woche 30 zugunsten von Mavacamten (MWD [95 %-KI]: -921,77 [-1.120,44; -723,09], p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-42).

Dies geht auch aus der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung hervor (siehe Abbildung 4-12). Ab Woche 4 trennen sich die Kurven der beiden Behandlungsarme und

das Ausmaß der Verbesserungen zugunsten von Mavacamten hält über den gesamten Behandlungszeitraum an.

Die Analyse der *Veränderung der septalen und posterioren Wanddicke* von Baseline zu Woche 30 basierend auf dem MMRM, ergab ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Mavacamten (MWD [95 %-KI]: Septale Wanddicke: -1,23 [-1,58; -0,89], p-Wert < 0,0001; posteriore Wanddicke: -0,80 [-1,16; -0,44], p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-42).

Dies geht auch aus der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung hervor: In Bezug auf die septale Wanddicke ist ab Woche 4 ein ausnahmslos positiver Trend zugunsten von Mavacamten zu verzeichnen und zu Woche 30 sind die Kurven der beiden Behandlungsarme deutlich getrennt (siehe Abbildung 4-13).

Die posteriore Wanddicke nimmt im Mavacamten-Arm tendenziell ab, während sie im zVT-Arm im Mittel unverändert bleibt. Zu Woche 30 sind die Kurven der beiden Behandlungsarme ebenfalls deutlich getrennt (siehe Abbildung 4-14).

Auch die Analyse der *Veränderung der metabolischen Äquivalente (MET)* von Baseline zu Woche 30 basierend auf dem MMRM, ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Mavacamten (MWD [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,60], p-Wert = 0,0006) (siehe Tabelle 4-42).

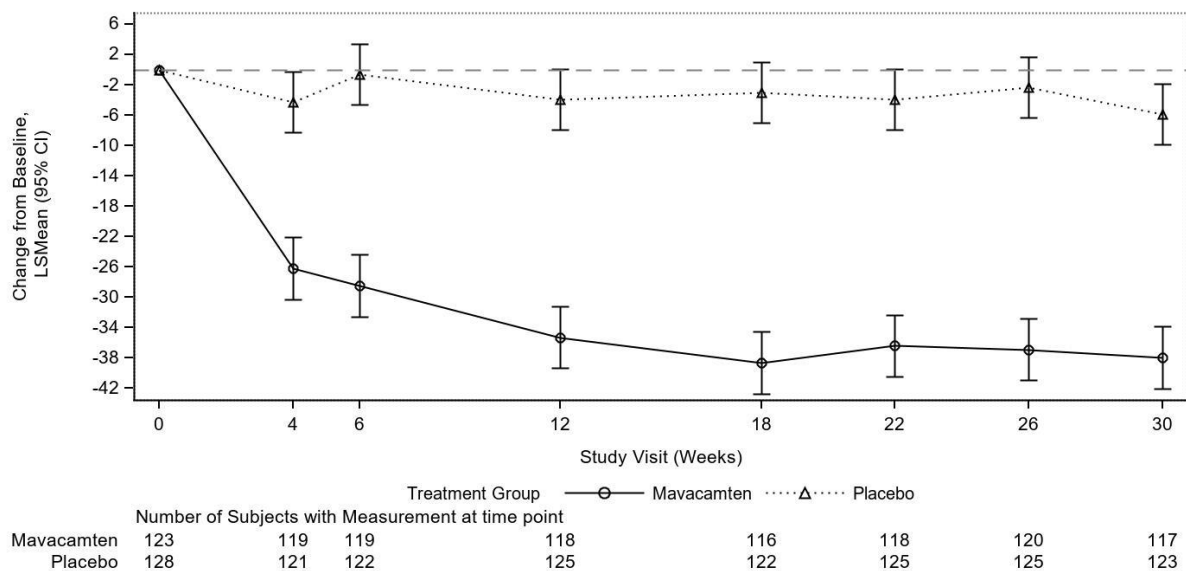


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des LVOT-Gradienten in Ruhe basierend auf dem MMRM

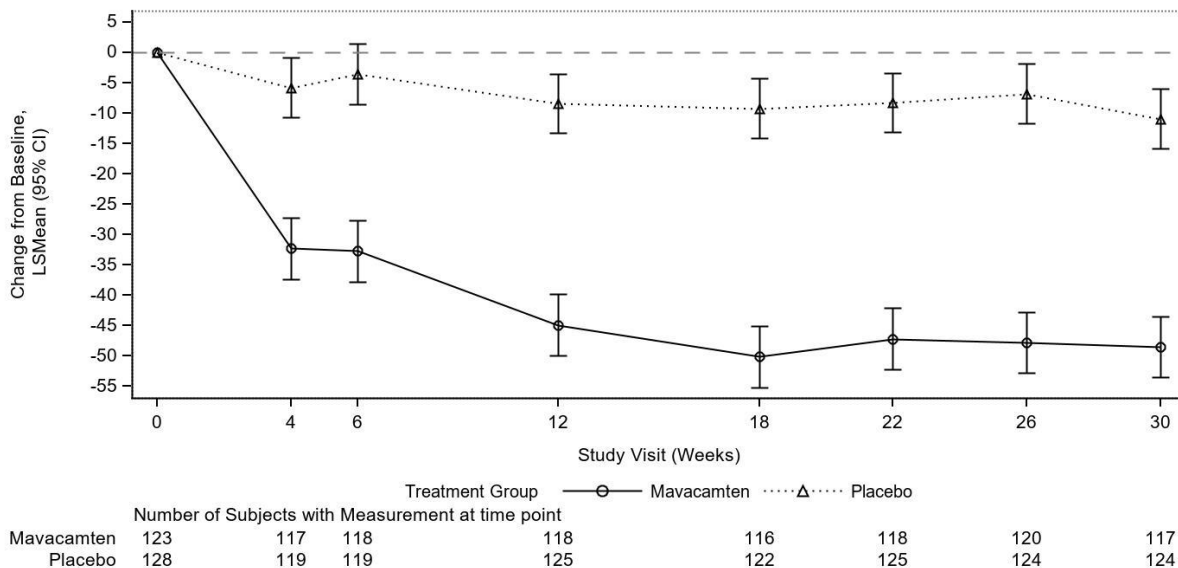


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver basierend auf dem MMRM

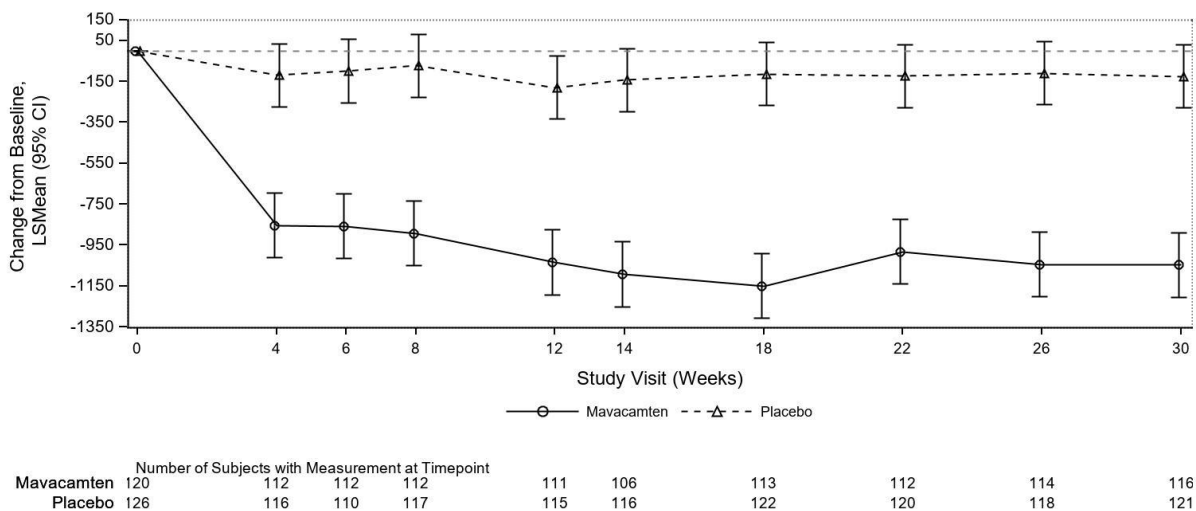


Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung des NT-proBNP basierend auf dem MMRM

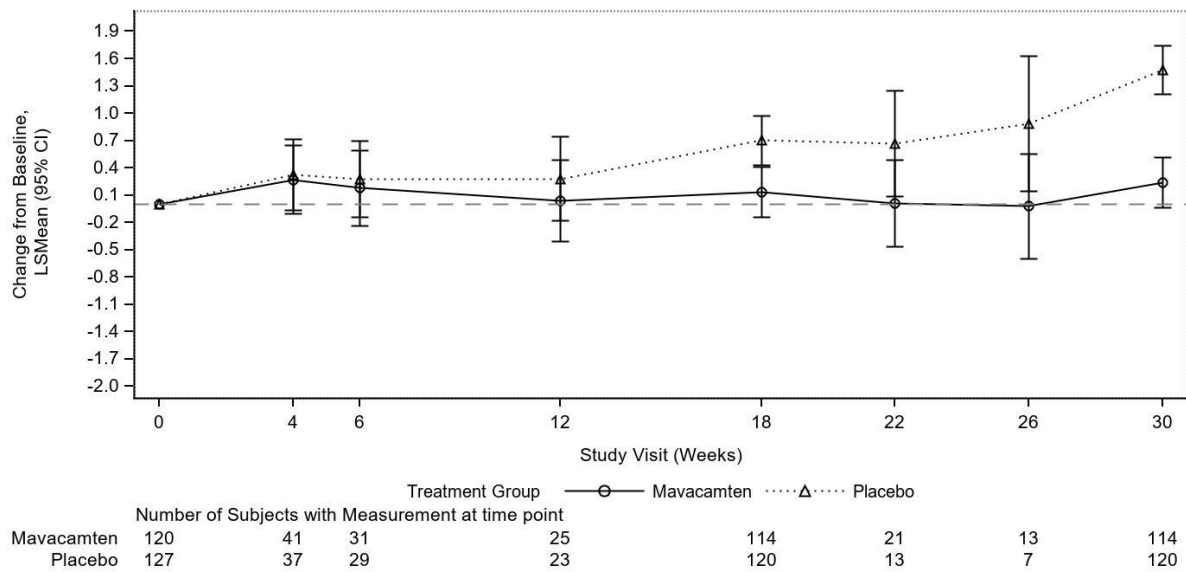


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der septalen Wanddicke basierend auf dem MMRM

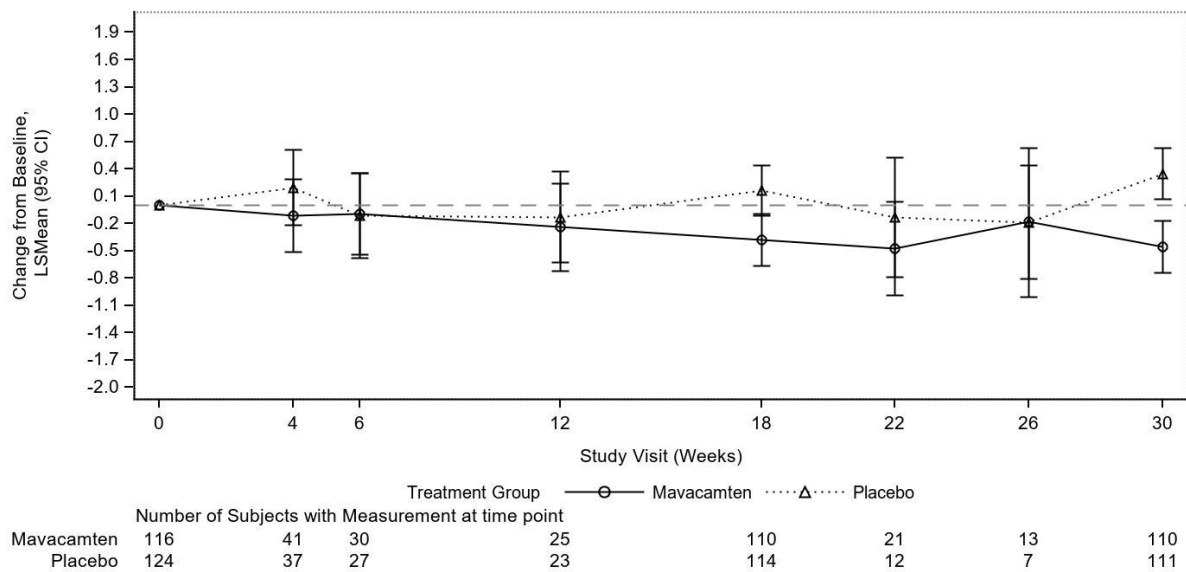


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der posterioren Wanddicke basierend auf dem MMRM

Aus der Betrachtung der ergänzenden klinischen Endpunkte lässt sich der Therapieeffekt von Mavacamten weiter einordnen: So führt die deutliche Reduktion des LVOT-Gradienten durch Mavacamten zu einer Abnahme der Mitralklappenregurgitation (MR) und der systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralklappe, dem sogenannten *Systolic-Anterior-Motion*-(SAM-)Phänomen. Dadurch werden auch die Wandspannung und der Wandstress reduziert,

beobachtet durch die Abnahme des N-terminalen (NTpro-BNP) als biologischer Marker einer Ventrikeldehnung. Durch die Abnahme des Wandstresses nimmt der Trigger für weiteres Myokardwachstum ab, was sich entsprechend positiv in den Wanddicken zeigt. Mavacamten ist demnach mit strukturellen Verbesserungen des Myokards assoziiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.1.5 Fazit zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen zeigte sich ein durchweg positives Muster über alle patientenberichteten wie auch objektiv erfassten Endpunkte und Operationalisierungen hinweg: So konnten deutliche Verbesserungen klinisch relevanten Ausmaßes hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden, und zwar in Form der maximalen Belastungszeit. Diese Ergebnisse spiegeln sich sowohl in der subjektiven Einschätzung der Patient:innen (Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg) als auch in der objektiven und etablierten Messmethode der pVO_2 wider. Zudem äußerte sich der positive Therapieeffekt von Mavacamten im Vergleich zur zVT in der Reduktion der Symptomatik, wodurch ein wesentlicher Anteil der Patient:innen unter Mavacamten eine Verbesserung der NYHA-Klasse oder gar ein vollständiges Ansprechen erreichen konnte. Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

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

4.3.1.3.1.1.2 HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Der <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i> (HCMSQ) wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll während des Screenings an sieben aufeinanderfolgenden Tagen erhoben und dann täglich von Tag 1 bis Woche 6 und in den jeweiligen Vorwochen zu Woche 10, 14, 18, 22, 26 und 30 (EOT). Abschließend wurde der HCMSQ an sieben aufeinanderfolgenden Tagen in der Vorwoche zu Woche 38 (EOS) erhoben.</p> <p>Der HCMSQ betrachtet folgende 3 Domänen (kleinere Score-Werte bedeuten weniger Symptomlast):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzatmigkeit • Fatigue • Kardiovaskuläre Symptome <p>Außerdem wird ein Gesamtscore berechnet, der die 3 Domänen vereint (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue, kardiovaskuläre Symptome und des Gesamtscores zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <p>In die ANCOVA gingen die Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. In das MMRM gingen zusätzlich der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt als feste Effekte ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Kleinste-Quadrate-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt. Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; EOT = <i>End of Treatment</i>; EOS = <i>End of Study</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ITT = <i>Intention-to-treat</i>; KI = Konfidenzintervall; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; NYHA = <i>New York Heart Association</i></p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
HCMSQ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i> ; ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der HCMSQ wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für den HCMSQ war für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-45).

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für alle Domänen und den Gesamtscore für den Fragebogen HCMSQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	108/123 (87,8)	109/128 (85,2)
Woche 4	106/123 (86,2)	114/128 (89,1)
Woche 6	94/123 (76,4)	101/128 (78,9)

EXPLORER-HCM	Mavacamten^a	Placebo^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Woche 10	78/123 (63,4)	63/128 (49,2)
Woche 14	94/123 (76,4)	100/128 (78,1)
Woche 18	93/123 (75,6)	105/128 (82,0)
Woche 22	88/123 (71,5)	102/128 (79,7)
Woche 26	87/123 (70,7)	101/128 (78,9)
Woche 30 (EOT)	92/123 (74,8)	97/128 (75,8)
Woche 38 (EOS)	63/123 (51,2)	57/128 (44,5)
EOS = <i>End of Study</i> ; EOT = <i>End of Treatment</i> ; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i> ; n = Anzahl der Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N = Anzahl Patient:innen in der ITT		
a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^c [95 %-KI]	
Kurzatmigkeit									
MMRM ^c	106	4,84 (2,50)	-2,48 [-2,96; -2,01]	104	4,47 (3,16)	-0,69 [-1,16; -0,21]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-1,80 [-2,40; -1,20] < 0,0001	-0,80 [-1,09; -0,52]
			-2,28 [-2,69; -1,87]			-0,81 [-1,21; -0,41]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	-1,47 [-1,97; -0,98] < 0,0001	-0,80 [-1,08; -0,52]
ANCOVA ^d	85	4,82 (2,59)	-2,60 [-3,19; -2,02]	86	4,59 (3,21)	-0,74 [-1,30; -0,18]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	-1,86 [-2,54; -1,18] < 0,0001	-0,81 [-1,12; -0,50]
Fatigue									
MMRM ^c	106	1,34 (0,67)	-0,47 [-0,60; -0,34]	104	1,27 (0,80)	-0,19 [-0,32; -0,06]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,28 [-0,45; -0,12] 0,0009	-0,46 [-0,73; -0,18]
			-0,33 [-0,45; -0,22]			-0,14 [-0,26; -0,03]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	-0,19 [-0,32; -0,05] 0,0072	-0,37 [-0,64; -0,10]
ANCOVA ^d	85	1,37 (0,68)	-0,53 [-0,69; -0,37]	86	1,28 (0,83)	-0,24 [-0,39; -0,09]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	-0,30 [-0,48; -0,11] 0,0017	-0,48 [-0,79; -0,18]
Kardiovaskuläre Symptome									
MMRM ^c	106	1,77 (1,58)	-0,93 [-1,16; -0,71]	104	1,77 (1,77)	-0,32 [-0,54; -0,09]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,62 [-0,90; -0,33] < 0,0001	-0,58 [-0,85; -0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^e [95 %-KI]	
			-0,84 [-1,03; -0,64]			-0,28 [-0,48; -0,09]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	-0,55 [-0,78; -0,32] < 0,0001	-0,63 [-0,91; -0,36]
ANCOVA ^d	85	1,80 (1,61)	-1,11 [-1,40; -0,82]	86	1,73 (1,78)	-0,39 [-0,67; - 0,11]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	-0,72 [-1,06; -0,38] < 0,0001	-0,63 [-0,94; -0,33]
Gesamtscore									
MMRM ^c	106	3,14 (1,57)	-1,42 [-1,70; -1,14]	104	2,97 (1,87)	-0,48 [-0,75; -0,20]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	-0,94 [-1,29; -0,60] < 0,0001	-0,73 [-1,01; -0,45]
			-1,20 [-1,44; -0,96]			-0,46 [-1,69; -0,22]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	-0,75 [-1,04; -0,46] < 0,0001	-0,69 [-0,97; -0,41]
ANCOVA ^d	85	3,17 (1,60)	-1,57 [-1,91; -1,22]	86	3,00 (1,98)	-0,56 [-0,89; -0,23]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	-1,01 [-1,41; -0,61] < 0,0001	-0,75 [-1,06; -0,44]
<p>ANCOVA= <i>Analysis of Covariance</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. Der Baseline-Wert, Behandlung und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gingen als feste Effekte in das Modell ein.</p> <p>e. Berechnet als Differenz der mittleren Veränderungen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1[3/(4*(N_{Mavacamten}+N_{Placebo}-2)-1)]$ multipliziert.</p>									

Die Hauptanalyse basierend auf dem MMRM ergab statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 30 gegenüber Baseline zugunsten von Mavacamten für alle 3 Domänen (Kurzatmigkeit: MWD [95 %-KI]: -1,80 [-2,40; -1,20], p-Wert < 0,0001); Fatigue: -0,28 [-0,45; -0,12], p-Wert = 0,0009); Kardiovaskuläre Symptome: -0,62 [-0,90; -0,33], p-Wert < 0,0001) und den Gesamtscore (-0,94 [-1,29; -0,60], p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-46).

Die statistisch signifikanten Vorteile in Bezug auf die patientenberichtete, HOCM-spezifische Symptomatik untermauern die sehr ausgeprägte Überlegenheit von Mavacamten in den bisher betrachteten Morbiditätsendpunkten weiter. Zusammenfassend zeigte sich ein stark ausgeprägter Rückgang der HOCM-spezifischen Symptomatik von außerordentlicher klinischer Relevanz für die Patient:innen durch die Behandlung mit Mavacamten.

Die beiden Sensitivitätsanalysen bestätigten die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Mavacamten gegenüber Placebo. Dies geht auch aus der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung hervor (siehe Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-17): Ab Woche 4 trennen sich die Kurven der beiden Behandlungsarme und das Ausmaß der Verbesserungen hält über den gesamten Behandlungszeitraum an.

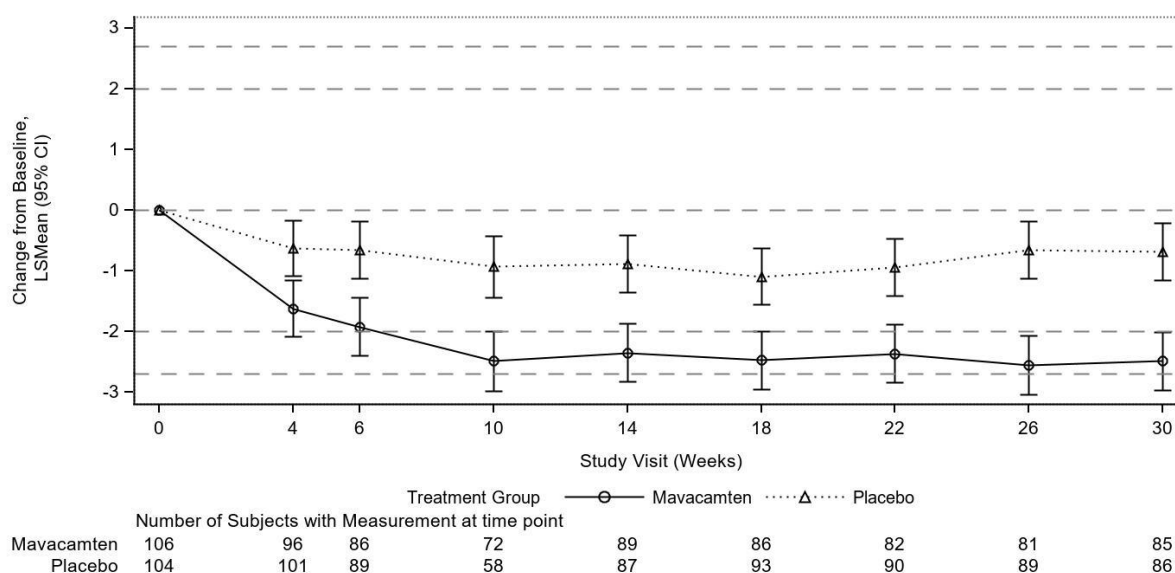


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der Domäne Kurzatmigkeit des HCMSQ basierend auf dem MMRM.

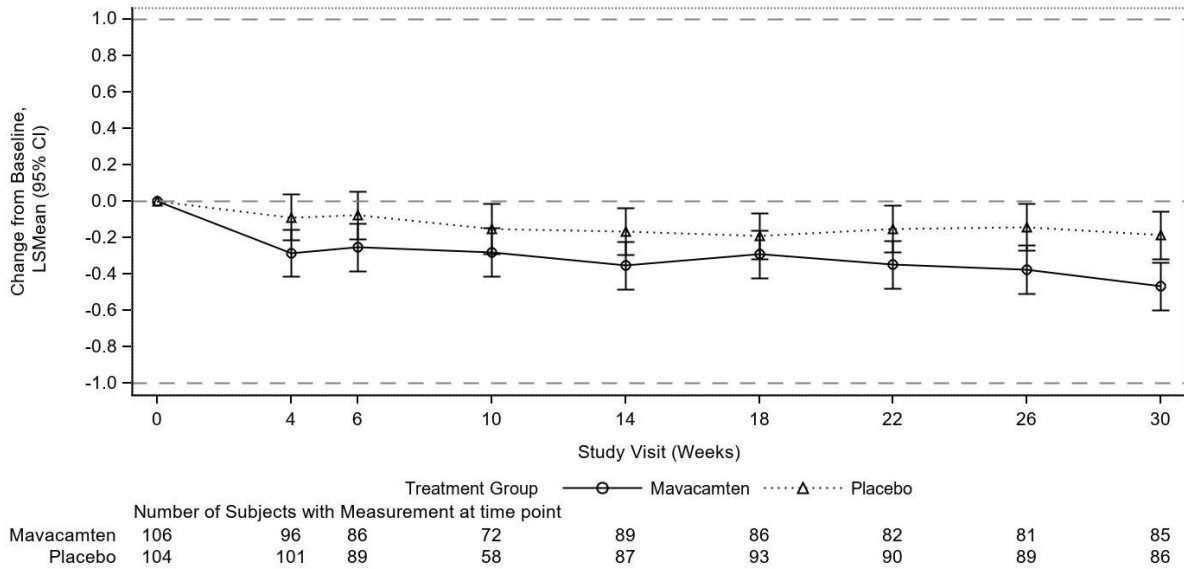


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der Domäne *Fatigue des HCMSQ* basierend auf dem MMRM.

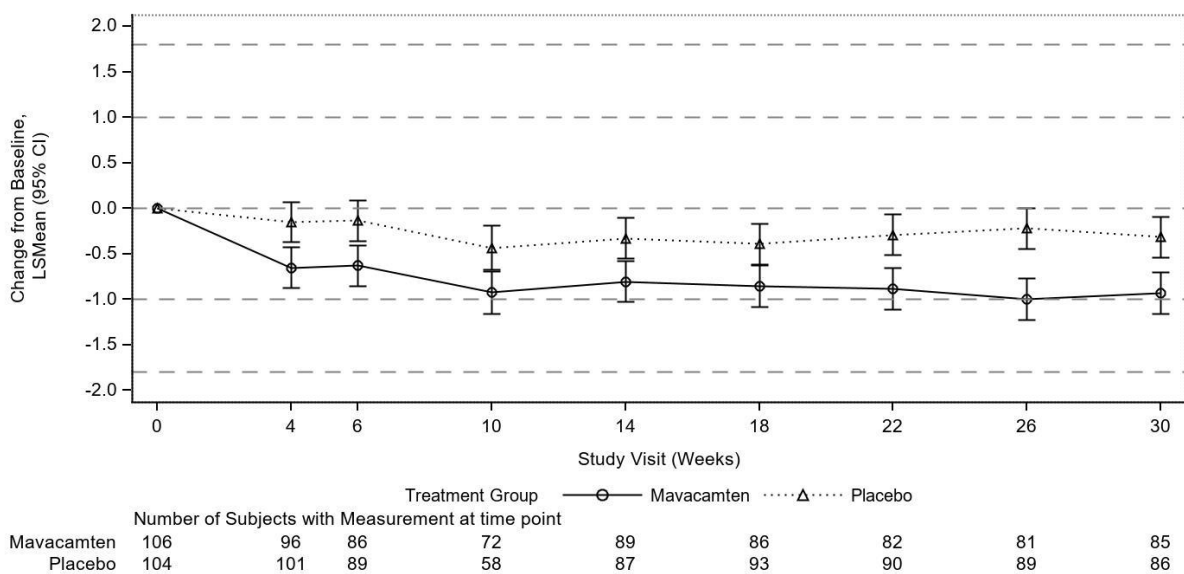


Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der Domäne *kardiovaskuläre Symptome des HCMSQ* basierend auf dem MMRM.

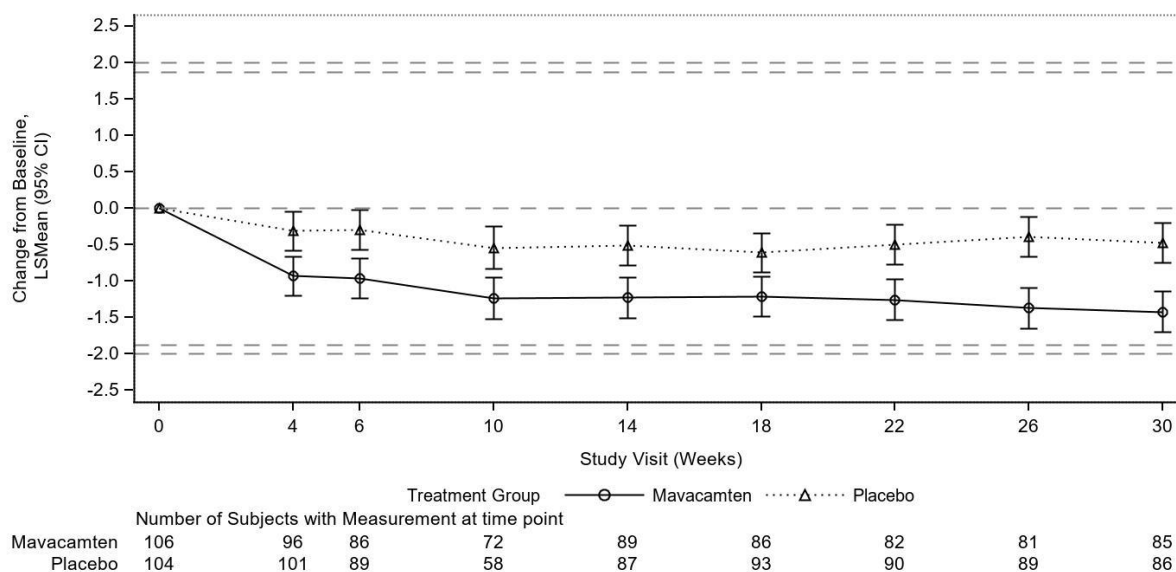


Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung des Gesamtscores des HCMSQ basierend auf dem MMRM.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.3 Allgemeine Symptomatik**4.3.1.3.1.3.1 PGI-C**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Der PGI-C wurde gemäß Protokoll in der Studie EXPLORER-HCM zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS) erhoben. Mittels PGI-C berichten die Patient:innen selbst die Veränderung der Symptomschwere auf einer siebenstufigen Skala („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) in Bezug auf die Symptomschwere vor erster Einnahme der Studienmedikation (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.3).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 („minimal verschlechtert“, „stark verschlechtert“ oder „sehr stark verschlechtert“) <p>Die Analyse erfolgte unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
EOS = End of Study; EOT = End of Treatment; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PGI-C = Patient Global Impression of Change; RR = Relatives Risiko; RD = Risikodifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
PGI-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der PGI-C wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für den PGI-C waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-49).

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C* als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Woche 6	106/123 (86,2)	103/128 (80,5)
Woche 10	95/123 (77,2)	89/128 (69,5)
Woche 14	110/123 (89,4)	104/128 (81,3)
Woche 18	112/123 (91,1)	120/128 (93,8)
Woche 22	108/123 (87,8)	115/128 (89,8)
Woche 26	112/123 (91,1)	114/128 (89,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Woche 30 (EOT)	114/123 (92,7)	115/128 (89,8)
Woche 38 (EOS)	78/123 (63,4)	81/128 (63,3)

EOS = *End of Study*; EOT = *End of Treatment*; n = Anzahl der Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N = Anzahl Patient:innen in der ITT; PGI-C = *Patient Global Impression of Change*

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und ergänzende Analyse

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	OR ^c [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
Jegliche Verbesserung ^d	99/114 (86,8)	56/115 (48,7)	1,77 [1,45; 2,17] < 0,0001	7,07 [3,46; 14,54] < 0,0001	37,88 [26,84; 48,91] < 0,0001
Ergänzende Analyse					
Jegliche Verschlechterung ^e	6/114 (5,3)	17/115 (14,8)	0,37 [0,16; 0,88] 0,0249	0,32 [0,10; 0,92] 0,0244	-9,17 [-16,71; -1,63] 0,0171

HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; OR = *Odds Ratio*; PGI-C = *Patient Global Impression of Change*; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

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

b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.

c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.

d. Jegliche Verbesserung war definiert als „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „geringfügig verbessert“.

e. Verschlechterung war definiert als „minimal verschlechtert“, „stark verschlechtert“ oder „sehr stark verschlechtert“.

Für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C* ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mavacamten (siehe Tabelle 4-50).

So zeigten deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm eine Verbesserung jeglichen Ausmaßes der Symptomschwere zu Woche 30 als im zVT-Arm (86,8 % vs. 48,7 %, RR [95%-KI]: 1,77 [1,45; 2,17], p-Wert < 0,0001). Die ergänzende Analyse zeigte, dass mehr Patient:innen im zVT-Arm eine Verschlechterung jeglichen Ausmaßes der Symptomschwere zu Woche 30 berichteten (5,3 % vs. 14,8 %). Dieser Effekt war ebenfalls statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,37 [0,16; 0,88], p-Wert = 0,0249) (siehe Tabelle 4-50).

Im Hinblick auf die allgemeine patientenberichtete Symptomatik konnte die bislang beobachtete, sehr ausgeprägte Überlegenheit von Mavacamten weiter untermauert werden. Zusammenfassend zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang der allgemeinen Symptomatik von außerordentlicher klinischer Relevanz für die Patient:innen durch die Behandlung mit Mavacamten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.3.2 PGI-S

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	Der PGI-S wurde gemäß Protokoll in der Studie EXPLORER-HCM während des Screenings im Anschluss an den HCMSQ erhoben sowie im Laufe der Studie zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS). Mittels PGI-S beurteilen die Patient:innen selbst die Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“) in Bezug auf die vergangene Woche (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.3).

<p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patient:innen mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Die Analyse erfolgte unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten sowie des RR, OR, und der RD und der dazugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>EOS = <i>End of Study</i>, EOT = <i>End of Treatment</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; ITT = <i>Intention-to-treat</i>; KI = Konfidenzintervall; OR = <i>Odds Ratio</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
PGI-S	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie						

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der PGI-S wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für den PGI-S waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-53).

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	118/123 (95,9)	124/128 (96,9)
Woche 6	110/123 (89,4)	105/128 (82,0)
Woche 10	95/123 (77,2)	93/128 (72,7)
Woche 14	110/123 (89,4)	105/128 (82,0)
Woche 18	112/123 (91,1)	121/128 (94,5)
Woche 22	109/123 (88,6)	116/128 (90,6)
Woche 26	113/123 (91,9)	115/128 (89,8)
Woche 30 (EOT)	114/123 (92,7)	115/128 (89,8)
Woche 38 (EOS)	78/123 (63,4)	81/128 (63,3)

EOS = *End of Study*; EOT = *End of Treatment*; n = Anzahl der Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N = Anzahl Patient:innen in der ITT; PGI-S = *Patient Global Impression of Severity*; RCT = randomisierte kontrollierte Studie

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und ergänzende Analyse

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95%-KI] p-Wert	OR ^c [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
Hauptanalyse					
Jegliche Verbesserung	60/110 (54,5)	38/112 (33,9)	1,58 [1,17; 2,13] 0,0030	2,37 [1,29; 4,19] 0,0037	19,82 [7,30; 32,34] 0,0019

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR ^b [95%-KI] p-Wert	OR ^c [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
Ergänzende Analyse					
Jegliche Verschlechterung	7/110 (6,4)	14/112 (12,5)	0,52 [0,22; 1,21] 0,1274	0,47 [0,15; 1,34] 0,1650	-6,05 [-13,60; 1,50] 0,1164
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; OR = <i>Odds Ratio</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen.</p> <p>b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.</p>					

Für den Endpunkt *allgemeine Symptomatik gemäß PGI-S* ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mavacamten (siehe Tabelle 4-54). So zeigten deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm eine Verbesserung der Symptomschwere jeglichen Ausmaßes zu Woche 30 gegenüber Baseline als im zVT-Arm (54,5% vs. 33,9 %, RR [95 %-KI]: 1,58 [1,17; 2,13], p-Wert = 0,0030).

Die ergänzende Analyse zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich jeglicher Verschlechterung der Symptomlast (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,22; 1,21], p-Wert = 0,1274).

Die Ergebnisse für die allgemeine patientenberichtete Symptomatik untermauern die sehr ausgeprägte Überlegenheit von Mavacamten, die in den bisher berichteten Endpunkten zur Morbidität beobachtet wurde. Zusammenfassend zeigte sich ein ausgeprägter Rückgang der allgemeinen Symptomatik von außerordentlicher klinischer Relevanz für die Patient:innen durch die Behandlung mit Mavacamten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

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

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll zu Tag 1, zu Woche 6, 12, 18, 30 (EOT) und zu Woche 38 (EOS) erhoben. Die Patient:innen berichteten mithilfe der EQ-5D-5L VAS ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala mit 100 Punkten. Die Skala reicht vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (= 0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (= 100 Punkte) (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.4).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der EQ-5D-5L VAS über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <p>In die ANCOVA gingen die Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. In das MMRM gingen zusätzlich der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt als feste Effekte ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Kleinste-Quadrate-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt. Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>ANCOVA = Analysis of Covariance; EOT = End of Treatment; EOS = End of Study; EQ-5D-5L = EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ITT = Intention-to-treat; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; NYHA = New York Heart Association; VAS = Visuelle Analogskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
EQ-5D-5L VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D-5L = EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire; ITT = Intention-to-treat; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; VAS = Visuelle Analogskala						

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die EQ-5D-5L VAS wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für den EQ-5D-5L VAS waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-57).

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	101/123 (82,1)	98/128 (76,6)
Woche 6	106/123 (86,2)	104/128 (81,3)
Woche 12	109/123 (88,6)	110/128 (85,9)
Woche 18	110/123 (89,4)	119/128 (93,0)
Woche 30 (EOT)	111/123 (90,2)	113/128 (88,3)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM	Mavacamten^a	Placebo^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Woche 38 (EOS)	78/123 (63,4)	81/128 (63,3)
<p>EOS = <i>End of Study</i>; EQ-5D-5L = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire</i>; EOT = <i>End of Treatment</i>; n = Anzahl der Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N = Anzahl Patient:innen in der ITT; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HO-CM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^c [95 %-KI]	
MMRM ^c	100	70,38 (19,56)	9,18 [5,58; 12,78]	97	69,08 (20,076)	0,41 [-3,12; 4,02]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	8,77 [4,17; 13,38] 0,0002	0,53 [0,25; 0,81]
			7,02 [3,93; 10,11]			-0,47 [-3,50; 2,56]		Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	
ANCOVA ^d	96	70,00 (19,84)	8,61 [4,77; 12,45]	89	68,57 (20,64)	-0,18 [-4,08; 3,71]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	8,79 [4,08; 13,50] 0,0003	0,54 [0,24; 0,83]

ANCOVA= *Analysis of Covariance*; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed Model for Repeated Measurements*; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = *New York Heart Association*; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

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

Die bisher präsentierten, deutlichen Vorteile bezüglich der patientenberichteten Symptomatik spiegeln sich auch in den Ergebnissen zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS wider. Die Hauptanalyse mittels MMRM ergab eine starke, statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Woche 30 gegenüber Baseline von klinisch relevantem Ausmaß zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: 8,77 [4,17; 13,38], p-Wert = 0,0002) (siehe Tabelle 4-58).

Beide Sensitivitätsanalysen bestätigten zudem die starken und statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT. Dieser Effekt lässt sich ferner aus der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung ableiten: Ab Woche 6 trennen sich die Kurven der beiden Behandlungsarme und das Ausmaß der Verbesserungen hält über den gesamten Behandlungszeitraum an (siehe Abbildung 4-19).

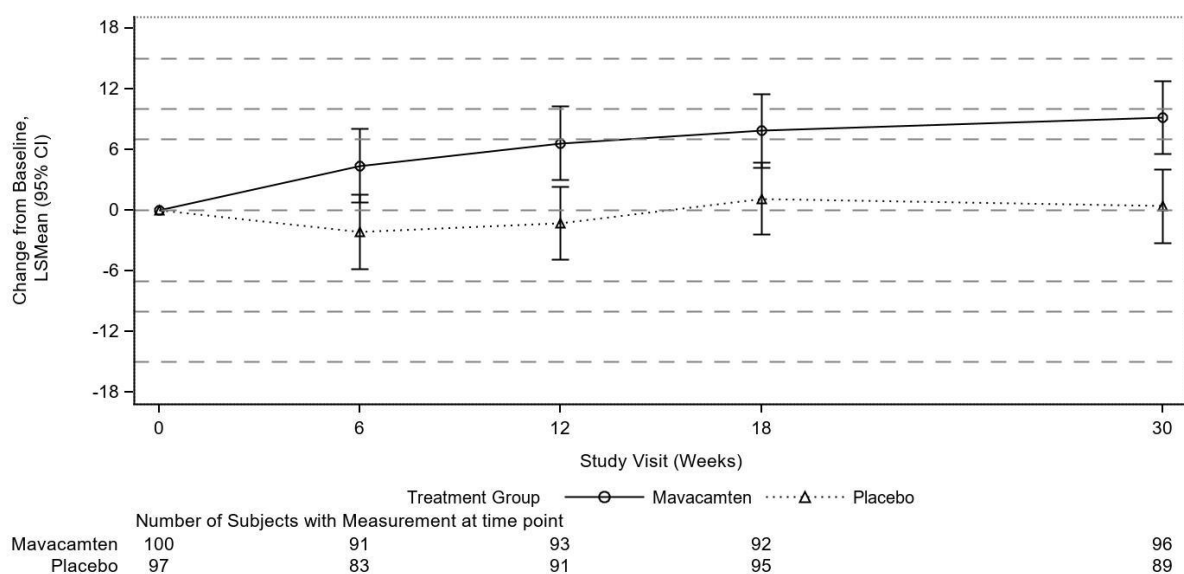


Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS basierend auf dem MMRM.

Im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS konnte die bislang beobachtete große Überlegenheit von Mavacamten in einem weiteren Endpunkt gezeigt werden. So ergab sich eine stark ausgeprägte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von außerordentlicher klinischer Relevanz für die Patient:innen durch die Behandlung mit Mavacamten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Der KCCQ wurde in der Studie EXPLORER-HCM gemäß Protokoll an Tag 1 und zu Woche 6, 12, 18, 30 (EOT) und Woche 38 (EOS) erhoben und besteht aus den folgenden Domänen: Körperliche Einschränkung, Symptomstabilität, Häufigkeit der Symptome, Symptomlast, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit und soziale Einschränkungen.</p> <p>Die einzelnen Domänen des KCCQ lassen sich zu folgenden 3 Summenscores zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total Symptom Score (TSS) • Clinical Summary Score (CSS) • Overall Summary Score (OSS) <p>Der TSS kombiniert die Symptommhäufigkeit und -last. Der CSS kombiniert den TSS mit der Domäne „körperliche Einschränkungen“. Der OSS kombiniert den CSS mit den Domänen „soziale Einschränkungen“ und „Lebensqualität“ siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der KCCQ-Scores TSS, CSS und OSS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der KCCQ-Summenscores TSS, CSS und OSS über den Studienverlauf bis Woche 30 gegenüber Baseline mittels MMRM • Veränderung der KCCQ-Summenscores TSS, CCS und OSS zu Woche 30 gegenüber Baseline mittels ANCOVA <p>In die ANCOVA gingen die Behandlung, der Baseline-Wert sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse, HOCM-Begleittherapie mit Betablockern und Typ der kardio-pulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte in das Modell ein. In das MMRM gingen zusätzlich der Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt als feste Effekte ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Kleinste-Quadrate-Schätzer (inklusive 95 %-KI und p-Wert) sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g inklusive 95 %-KI wurden ermittelt</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>

Studie	Operationalisierung
ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i> ; CSS = <i>Clinical Summary Score</i> ; EOT = <i>End of Treatment</i> ; EOS = <i>End of Study</i> ; HOCCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ITT = <i>Intention-to-Treat</i> ; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> ; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> ; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; OSS = <i>Overall Summary Score</i> ; TSS = <i>Total Symptom Score</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
KCCQ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> ; RCT = randomisierte kontrollierte Studie						

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der KCCQ wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für den KCCQ waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-61). Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für die Summenscores des KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM	Mavacamten^a	Placebo^a
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	99/123 (80,5)	97/128 (75,8)
Woche 6	105/123 (85,4)	104/128 (81,3)
Woche 12	108/123 (87,8)	110/128 (85,9)
Woche 18	109/123 (88,6)	118/128 (92,2)
Woche 30 (EOT)	108/123 (87,8)	113/128 (88,3)
Woche 38 (EOS)	76/123 (61,8)	81/128 (63,3)

EOS = End of Study; EOT = End of Treatment; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; n = Anzahl der Patient:innen, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N = Anzahl Patient:innen in der ITT

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^c [95 %-KI]	
TSS									
MMRM ^c	98	71,31 (16,57)	12,62 [9,47; 15,77]	96	69,16 (21,96)	5,02 [1,90; 8,15]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	7,60 [3,68; 11,52] 0,0002	0,54 [0,26; 0,83]
			10,76 [7,98; 13,54]			4,76 [2,06; 7,47]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	6,00 [2,72; 9,27] 0,0004	0,51 [0,23; 0,80]
ANCOVA ^d	92	70,80 (16,91)	12,81 [9,48; 16,14]	88	69,15 (22,21)	4,77 [1,42; 8,11]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	8,04 [4,04; 12,05] 0,0001	0,58 [0,29; 0,88]
CSS									
MMRM ^c	98	70,88 (16,32)	13,37 [10,44; 16,30]	96	70,35 (18,99)	4,31 [1,44; 7,18]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	9,06 [5,46; 12,66] < 0,0001	0,71 [0,42; 1,00]
			11,18 [8,55; 13,80]			4,02 [1,48; 6,55]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	7,16 [4,07; 10,24] < 0,0001	0,65 [0,36; 0,94]
ANCOVA ^d	92	70,33 (16,62)	13,80 [10,68; 16,92]	88	70,04 (19,41)	4,42 [1,32; 7,53]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	9,37 [5,64; 13,11] < 0,0001	0,73 [0,43; 1,03]
OSS									
MMRM ^c	98	67,21 (17,24)	15,28 [12,29; 18,28]	96	65,70 (19,57)	6,16 [3,20; 9,11]	Hauptanalyse Effekt zu Woche 30	9,13 [5,46; 12,80] < 0,0001	0,70 [0,41; 0,99]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g ^c [95 %-KI]	
			13,15 [10,43; 15,88]			5,99 [3,34; 8,64]	Sensitivitätsanalyse Effekt bis Woche 30	7,16 [3,96; 10,37] < 0,0001	0,63 [0,34; 0,92]
ANCOVA ^d	92	66,47 (17,48)	15,53 [12,25; 18,81]	88	65,50 (20,15)	5,93 [2,64; 9,21]	Sensitivitätsanalyse Effekt zu Woche 30	9,60 [5,67; 13,54] < 0,0001	0,71 [0,41; 1,01]

ANCOVA= *Analysis of Covariance*; CSS = *Clinical Summary Score*; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; KI = Konfidenzintervall; MMRM = *Mixed Model for Repeated Measurements*; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NYHA = *New York Heart Association*; OSS = *Overall Summary Score*; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; TSS = *Total Summary Score*

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

Die Hauptanalyse mittels MMRM ergab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ* zu Woche 30 gegenüber Baseline zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT, und zwar für alle drei Summenscores TSS, CSS und OSS (MWD [95 %-KI]: TSS: 7,60 [3,68; 11,52], p-Wert = 0,0002; CSS: 9,06 [5,46; 12,66], p-Wert <0,0001 und OSS: 9,13 [5,46; 12,80], p-Wert <0,0001) (siehe Tabelle 4-62).

Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT bei allen drei Summenscores des KCCQ ist aus klinischer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant. Bei der HOCM handelt es sich um eine chronisch-progrediente Erkrankung, bei der die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patient:innen aufgrund der ausgeprägten und variablen Symptomatik unter starken Einschränkungen im alltäglichen Leben und psychischen Problemen leiden, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken [4-6, 12]. Die beobachteten, großen Effekte zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT für alle drei Summenscores des KCCQ sind demnach als großer therapeutischer Nutzen für HOCM-Patient:innen zu werten.

Die beiden Sensitivitätsanalysen bestätigten die starken Ergebnisse der Hauptanalyse zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT.

Diese Effekte lassen sich ferner aus der graphischen Darstellung der mittleren Veränderung ableiten: Ab Woche 6 trennen sich die Kurven der beiden Behandlungsarme und das Ausmaß der Verbesserungen hält über den gesamten Behandlungszeitraum an (siehe Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-22).

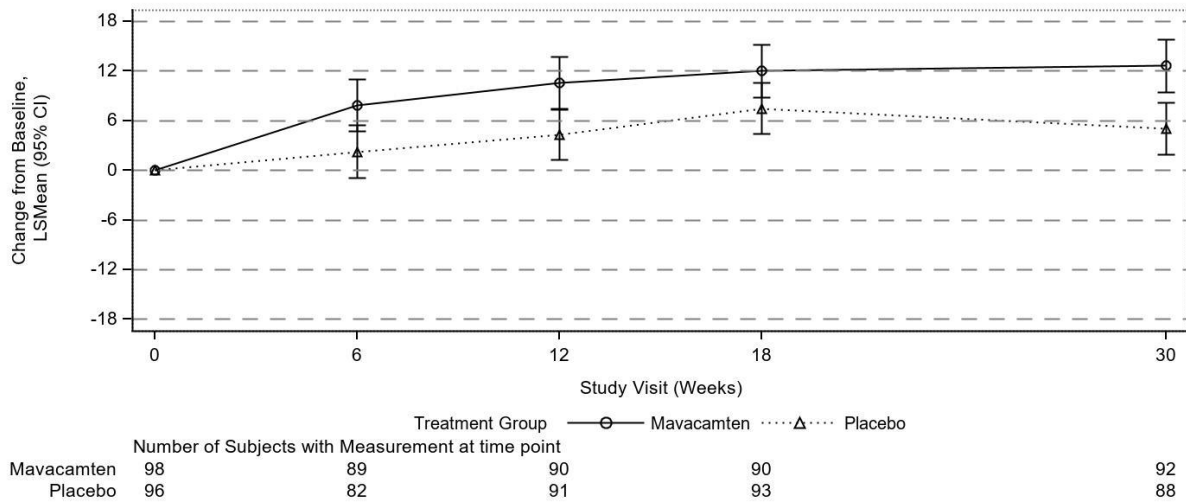


Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des TSS des KCCQ basierend auf dem MMRM

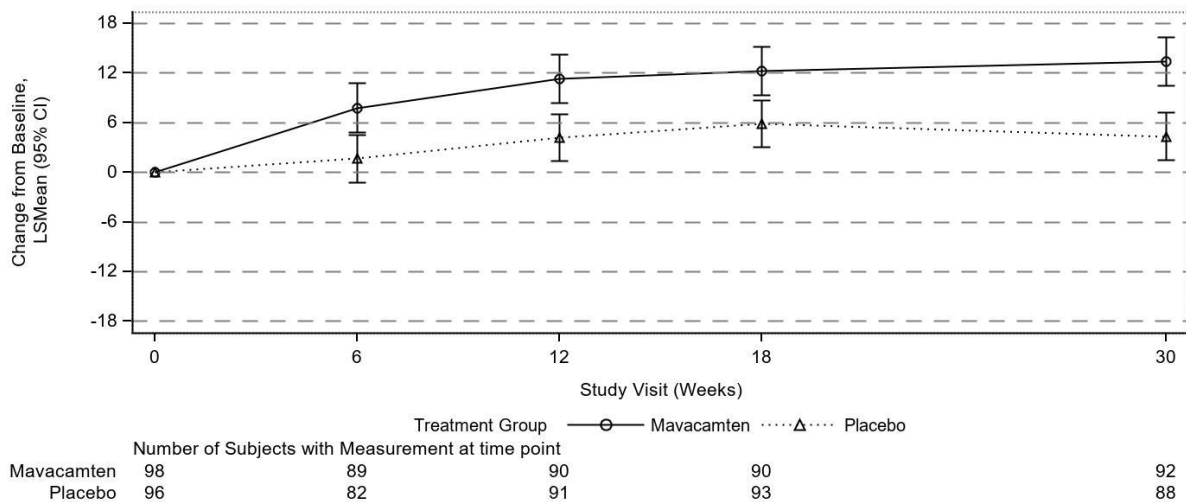
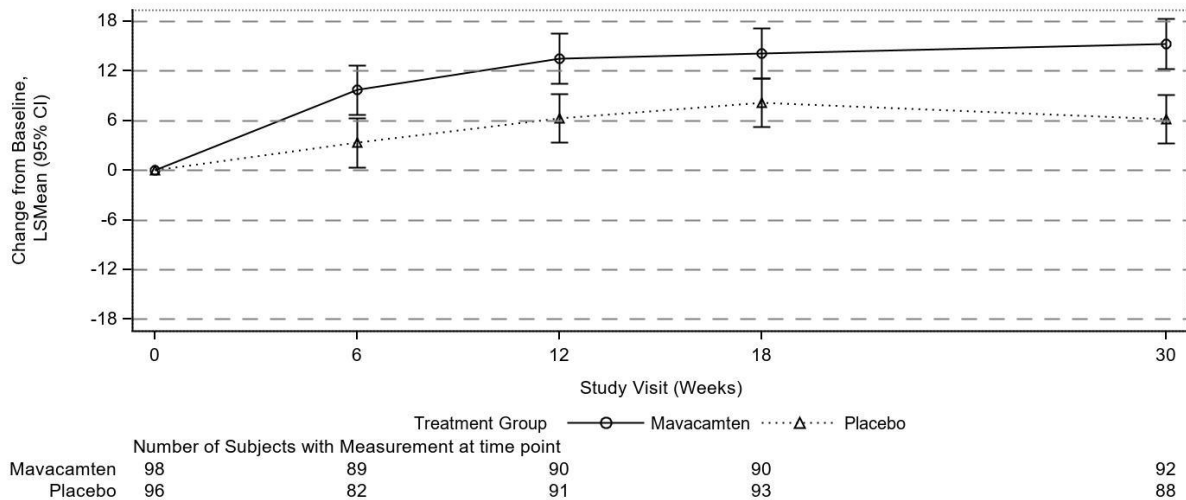


Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung des CSS des KCCQ basierend auf dem MMRM

Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung des *OSS des KCCQ* basierend auf dem MMRM

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auch auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts *Verträglichkeit*

Studie	Operationalisierung
EXPLORER-HCM	<p>Die Verträglichkeit der Therapie in der Studie EXPLORER-HCM wurde im gesamten Studienverlauf bis einschließlich Woche 38 (EOS) vollumfänglich erhoben. Die Darstellung im Dossier umfasst alle UE, die entweder ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 56 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation dokumentiert wurden oder die vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten und die während der Behandlungsphase schwerer wurden bzw. als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert wurden (<i>treatment-emergent</i>).</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 21.0 kodiert und der Schweregrad wurde durch die Prüfärzt:innen eingestuft (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich) (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3).</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <p>Die Anteile an Patient:innen mit folgenden UE wurden im vorliegenden Dossier dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE (Schweregrad: schwer, lebensbedrohlich, tödlich) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Schwere UESI • Schwerwiegende UESI • Jegliche UE von klinischem Interesse • Schwere UE von klinischem Interesse • Schwerwiegende UE von klinischem Interesse <p><i>Zusatzanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE und SUE nach SOC/PT (Anhang 4-G) <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF als mittlere Verlaufskurve bis Woche 38 • Jegliche UE (Anhang 4-G) • Jegliche UE nach SOC/PT (Anhang 4-G) <p>Die Analyse erfolgte unter Angabe der relativen Häufigkeiten sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Alle Analysen wurden in der Safety-Population durchgeführt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.3.2 zu entnehmen.</p>
<p>EOS = <i>End of Study</i>; KI = Konfidenzintervall; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE = <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR = Odds Ratio; PT = <i>Preferred Term</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SOC = System-Organ-Klasse; SUE = schwerwiegendes UE; TEAE = Therapiebedingtes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Verträglichkeit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EXPLORER-HCM						
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbrüche aufgrund von UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UESI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE von klinischem Interesse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = <i>Intention-to-treat</i> ; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Verträglichkeit* wurde verblindet erhoben. Alle Analysen zu UE erfolgten auf Basis der *Safety*-Population, bei der alle Patient:innen gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiter, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert. Weiter war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24).

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Verträglichkeit* als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Verträglichkeit* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 UE-Hauptkategorien

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt *Verträglichkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Hauptkategorien

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] ^b p-Wert ^b	OR [95%-KI] ^c p-Wert ^c	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
Schwere UE	12/123 (9,8)	14/128 (10,9)	0,89 [0,43; 1,85] 0,7573	0,88 [0,36; 2,14] 0,8383	-1,19 [-8,74; 6,36] 0,7572
SUE	14/123 (11,4)	12/128 (9,4)	1,21 [0,58; 2,53] 0,6092	1,23 [0,51; 3,04] 0,6832	1,99 [-5,64; 9,62] 0,6092
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/123 (1,6)	1/128 (0,8)	2,19 [0,18; 26,21] 0,5346	2,19 [0,11; 128,67] 0,6105	0,88 [-1,81; 3,57] 0,5217

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

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

b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.

c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der CMH-Methode für stratifizierte kategoriale Daten. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test.

Über alle betrachteten UE-Hauptkategorien hinweg (schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mavacamten und Placebo, jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen (siehe Tabelle 4-65).

So trat bei 9,8 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und bei 10,9 % der Patient:innen im zVT-Arm mindestens ein schweres UE auf (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,43; 1,85], p-Wert = 0,7573). Mindestens ein SUE erlitten 11,4 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 9,4 % der Patient:innen im zVT-Arm (RR [95 %-KI]: 1,21 [0,58; 2,53], p-Wert = 0,6092). 1,6 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm und 0,8 % der Patient:innen im zVT-Arm brachen die Therapie aufgrund von UE ab (RR [95 %-KI]: 2,19 [0,18; 26,21], p-Wert = 0,5246).

4.3.1.3.1.3.2 UESI und UE von klinischem Interesse

Die Inzidenzraten der UESI und UE von klinischem Interesse zeigten über alle betrachteten UE-Kategorien hinweg (jegliche, schwere UE und SUE) keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen Mavacamten und Placebo, jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen. Die Darstellung der UESI und der UE von klinischem Interesse findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.3.3 UE auf Ebene der SOC und PT

Für jegliche UE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Mavacamten und Placebo, jeweils zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien. Eine vollständige Darstellung der durchgeführten Analysen für jegliche UE auf Ebene der SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt.

Auf Ebene der SOC und PT traten keine schweren UE und keine SUE bei mindestens 5 % der Patient:innen bzw. mindestens 1 % der Patient:innen und mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Ereignissen in mindestens einem Studienarm auf, sodass gemäß Dossievorlage keine schweren UE und keine SUE nach SOC und PT dargestellt werden.

4.3.1.3.1.3.4 LVEF

Die LVEF ist ein Maß für die systolische Funktion des linken Ventrikels. Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt bei einer LVEF < 50 % vor [63].

In der Studie EXPLORER-HCM diente die LVEF wie auch laut Fachinformation bei der Therapieeinstellung der Patient:innen als Parameter für die Verträglichkeit von Mavacamten (siehe 4.3.1.2.1.3).

Aus der grafischen Darstellung der mittleren LVEF im Studienverlauf wird ersichtlich, dass die Veränderung der systolischen Funktion unter Mavacamten gering war (siehe Abbildung 4-6).

Zu Baseline betrug die mittlere LVEF 74,1 % im Mavacamten-Arm und 74,2 % im zVT-Arm. Bei der Betrachtung der mittleren LVEF im weiteren Studienverlauf lässt sich festhalten, dass die ventrikuläre systolische Funktion unter Mavacamten während der gesamten Behandlungsphase deutlich über dem Schwellenwert von 50 % lag (siehe Abbildung 4-6). Infolgedessen lässt die Betrachtung der LVEF den Schluss zu, dass die Patient:innen des Mavacamten-Arms im Behandlungsverlauf eine verträgliche Dosierung von Mavacamten erhalten haben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da eine relevante RCT von Mavacamten im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Ebene der Studie umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.4 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppen

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil I)

Endpunkt	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene Mutation)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)
Morbidität										
<i>Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit</i>										
Klinisches Ansprechen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Maximale Belastungszeit: Veränderung der max. Belastungszeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Maximale Belastungszeit: Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i>										
Kurzatmigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene Mutation)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)
Gesamtscore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allgemeine Symptomatik										
PGI-C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PGI-S	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allgemeiner Gesundheitszustand										
EQ5D-5L VAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ										
KCCQ-TSS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
KCCQ-CSS	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
KCCQ-OSS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verträglichkeit										
Unerwünschte Ereignisse ^a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene Mutation)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)

BMI = Body Mass Index; CSS = Clinical Summary Score; EQ5D-5 = EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels; HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; HCMSQ = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; KCCQ = Kansas City Kardiomyopathy Questionnaire; NYHA = New York Heart Association; OSS = Overall Symptom Score; PGI-C = Patient Global Impression of Change; PGI-S = Patient Global Impression of Severity; RPE = Ratings of Perceived Exertion; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = Total Summary Score; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse; VAS = Visuelle Analogskala; VUS = Variant of Unknown Significance

a. Subgruppenanalysen wurden für schwere UE und SUE durchgeführt und dargestellt. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da insgesamt nur 3 Patient:innen die Therapie vorzeitig abbrechen (zwei Patient:innen im Mavacamten-Arm und einer/eine Patient:in im zVT-Arm). Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für jegliche UE, schwere UE sowie SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, weshalb keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Subgruppenanalysen für UESI und UE von klinischem Interesse differenziert nach Schweregrad sind in Anhang 4-G hinterlegt.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil II)

EXPLORER-HCM Endpunkt	Merkmal									
	ICD (ja vs. nein)	Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)	LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)	E/e' - Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)	LAVI (≤ Median vs. > Median)	NT-proBNP (≤ Median vs. > Median)	hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN)	CrCl (< 60 vs. ≥ 60 mL/min)
Morbidität										
<i>Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit</i>										
Klinisches Ansprechen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Maximale Belastungszeit: Veränderung der max. Belastungszeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Maximale Belastungszeit: Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i>										
Kurzatmigkeit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Allgemeine Symptomatik</i>										
PGI-C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM Endpunkt	Merkmal									
	ICD (ja vs. nein)	Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)	LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)	E/e' - Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)	LAVI (≤ Median vs. > Median)	NT-proBNP (≤ Median vs. > Median)	hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN)	CrCl (< 60 vs. ≥ 60 mL/min)
Allgemeiner Gesundheitszustand										
EQ5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ										
KCCQ-TSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ-CSS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
KCCQ-OSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit										
Unerwünschte Ereignisse ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>BMI = <i>Body Mass Index</i>; CrCl: Kreatinin-Clearance; CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; E = <i>Peak velocity of early diastolic transmitral flow</i>; EQ-5D-5L = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels</i>; e' = <i>Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; hsTN-I = hochsensitives Troponin-I; ICD = Implantierter Kardioverter-Defibrillator; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; LAVI = Linksatrialer Volumenindex; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikuläre Ausflusstrakt; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS = <i>Overall Symptom Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Ratings of Perceived Exertion</i>; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = <i>Total Summary Score</i>; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse; ULN = <i>Upper Limit of Normal</i>; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>a. Subgruppenanalysen wurden für schwere UE und SUE durchgeführt und dargestellt. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da insgesamt nur drei Patient:innen die Therapie vorzeitig abbrechen (zwei Patient:innen im Mavacamten-Arm und einer/eine Patient:in im zVT-Arm). Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für jegliche UE, schwere UE sowie SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, weshalb keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Subgruppenanalysen für UESI und UE von klinischem Interesse differenziert nach Schweregrad sind in Anhang 4-G hinterlegt.</p> <p>● = A priori geplante Subgruppenanalyse ○ = Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-68 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Interaktions-p-Werte für alle im Studien-SAP präspezifizierten und als bewertungsrelevant erachteten Subgruppenmerkmale dargestellt (siehe Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67).

Die Auswahl der dargestellten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EXPLORER-HCM (Teil I)

EXPLORER-HCM Endpunkt ^a	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene Mutationen)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)
Morbidität										
Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit										
Klinisches Ansprechen	0,0101	0,1513	0,6127	0,4033	0,4023	0,7542	0,5974	0,9513	0,1712	0,2251
Maximale Belastungszeit: Veränderung der max. Belastungszeit	0,0138	0,1940	0,8685	0,9898	0,4201	0,1726	0,3108	0,4358	0,0504	0,0128
Maximale Belastungszeit: Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung	0,0004	0,2441	0,0593	0,5097	0,1689	0,0023	0,0800	0,1292	0,0121	0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM Endpunkt ^a	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	0,0931	0,1536	0,8498	0,6583	0,6719	0,4468	0,6470	0,9177	0,2710	0,1553
<i>HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ</i>										
Kurzatmigkeit	0,8236	0,1325	0,7686	0,4361	0,2943	0,9306	0,0596	0,7241	0,7137	0,9093
Fatigue	0,8083	0,6985	0,6360	0,2735	0,8249	0,0364	0,0308	0,8894	0,1248	0,6681
Kardiovaskuläre Symptome	0,2821	0,2485	0,0732	0,9143	0,2653	0,6253	0,0084	0,2268	0,6215	0,5167
Gesamtscore	0,7910	0,2845	0,3710	0,3909	0,4141	0,3065	0,0132	0,5696	0,4042	0,6881
<i>Allgemeine Symptomatik</i>										
PGI-C	0,4914	0,0766	0,6626	0,9795	0,3688	0,7336	0,8739	0,2833	0,1825	0,3824
PGI-S	0,8084	0,6097	0,1264	0,9706	0,5244	0,4330	0,8045	0,7838	0,5678	0,7546
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>										
EQ5D-5L VAS	0,2971	0,0297	0,4324	0,9470	0,3465	0,5299	0,0053	0,3559	0,1928	0,2135
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i>										
KCCQ-TSS	0,7111	0,0728	0,3288	0,2580	0,0257	0,6079	0,1578	0,0670	0,1658	0,2839
KCCQ-CSS	0,2041	0,0445	0,9238	0,0952	0,0874	0,7101	0,0541	0,0437	0,2933	0,1031

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM Endpunkt ^a	Merkmal									
	HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein)	Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband)	NYHA-Klasse (II vs. III)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤ 49 vs. 50-65 vs. ≥ 65)	BMI (< 30 vs. ≥ 30)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. VUS vs. keine pathogene)	Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre)	HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein)
KCCQ-OSS	0,3990	0,1056	0,6994	0,2481	0,1827	0,6837	0,0336	0,1547	0,2314	0,2047
Verträglichkeit^b										
Schwere UE	0,6690	0,7198	0,7570	0,3133	0,1129	0,6007	0,1153	NE ^c	0,8177	0,2384
SUE	0,5638	0,0979	0,1850	0,0618	0,0706	0,8466	0,8355	NE ^c	0,8912	0,6186
<p>BMI = <i>Body Mass Index</i>; CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ5D-5 = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels</i>; HCM = <i>Hypertrophe Kardiomyopathie</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = <i>Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie</i>; KCCQ = <i>Kansas City Kardiomyopathy Questionnaire</i>; NE = <i>Nicht berechnet</i>; NYHA = <i>New York Heart Association</i>; OSS = <i>Overall Symptom Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Ratings of Perceived Exertion</i>; SUE = <i>schwerwiegendes UE</i>; TSS = <i>Total Summary Score</i>; UE = <i>unerwünschtes Ereignis</i>; UESI = <i>UE von speziellem Interesse</i>; VAS = <i>Visuelle Analogskala</i>; VUS = <i>Variant of Unknown Significance</i></p> <p>a. Angegebene Werte sind p-Werte der zugrundeliegenden Tests auf heterogene Behandlungseffekte innerhalb von Subgruppen. Fett: p-Werte < 0,05 (= Hinweis auf eine mögliche Interaktion).</p> <p>b. Subgruppenanalysen wurden für schwere UE und SUE durchgeführt und dargestellt. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da insgesamt nur drei Patient:innen die Therapie vorzeitig abbrechen (zwei Patient:innen im Mavacamten-Arm und einer/eine Patient:in im zVT-Arm). Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für jegliche UE, schwere UE sowie SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, weshalb keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Subgruppenanalysen für UESI und UE von klinischem Interesse differenziert nach Schweregrad sind in Anhang 4-G hinterlegt.</p> <p>c. Nicht berechnet, da ≥10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe.</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie EXPLORER-HCM (Teil II)

Endpunkt ^a	Merkmal									
	ICD (ja vs. nein)	Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)	LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %)	L VOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)	L VOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)	E/e'- Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)	LAVI (≤ Median vs. > Median)	NT-proBNP (≤ Median vs. > Median)	hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN)	CrCl (< 60 vs. ≥ 60 mL/min)
Morbidität										
Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit										
Klinisches Ansprechen	0,0490	0,9078	0,7153	0,3337	0,8725	0,6320	0,5807	0,4824	0,3716	0,6616
Maximale Belastungszeit: Veränderung der max. Belastungszeit	0,1555	0,1011	0,9819	0,7091	0,6811	0,2230	0,6266	0,3066	0,4835	0,0691
Maximale Belastungszeit: Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung	0,0339	0,0008	0,7231	0,1235	0,4819	0,2521	0,2742	0,0140	0,2621	0,1029
Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg	0,7126	0,1804	0,6938	0,4797	0,6877	0,1008	0,1939	0,3619	0,5986	0,2723
HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ										
Kurzatmigkeit	0,0889	0,7518	0,9964	0,6056	0,2250	0,0356	0,0905	0,3676	0,0828	0,9067
Fatigue	0,2877	0,8792	0,4427	0,7627	0,1122	0,0405	0,0383	0,5034	0,0773	0,5987
Kardiovaskuläre Symptome	0,1386	0,5821	0,4834	0,6645	0,3381	0,0523	0,0176	0,1989	0,0274	0,9871
Gesamtscore	0,1156	0,6918	0,5313	0,8745	0,1467	0,0161	0,0162	0,3054	0,0358	0,9062
Allgemeine Symptomatik										
PGI-C	0,1137	0,3669	0,2369	0,0781	0,1899	0,0784	0,1359	0,8530	0,7605	0,5084

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Merkmal									
	ICD (ja vs. nein)	Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)	LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)	E/e'- Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)	LAVI (≤ Median vs. > Median)	NT-proBNP (≤ Median vs. > Median)	hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN)	CrCl (< 60 vs. ≥ 60 mL/min)
PGI-S	0,2283	0,7968	0,3057	0,6117	0,9914	0,0547	0,7690	0,7681	0,0695	0,4000
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>										
EQ5D-5L VAS	0,2132	0,5739	0,2611	0,8188	0,2116	0,0061	0,4660	0,9313	0,0259	0,5073
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ</i>										
KCCQ-TSS	0,6923	0,2429	0,4461	0,2916	0,4004	0,0740	0,2072	0,0711	0,2780	0,2034
KCCQ-CSS	0,5606	0,7792	0,8053	0,3517	0,4245	0,0224	0,4117	0,1143	0,2798	0,7695
KCCQ-OSS	0,7751	0,2821	0,6413	0,3261	0,2858	0,0124	0,9427	0,1327	0,0443	0,5705
<i>Verträglichkeit^b</i>										
Schwere UE	0,4481	0,7870	0,2012	0,4761	0,7299	NE ^c	0,6953	0,4355	0,9113	NE ^c
SUE	0,4282	0,2021	0,0897	0,8000	0,6222	NE ^c	0,8074	0,6928	0,5543	NE ^c

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt ^a	Merkmal									
	ICD (ja vs. nein)	Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)	LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg)	LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg)	E/e'- Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14)	LAVI (≤ Median vs. > Median)	NT-proBNP (≤ Median vs. > Median)	hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN)	CrCl (< 60 vs. ≥ 60 mL/min)
<p>CrCl = Kreatinin-Clearance; CSS = Clinical Summary Score; E = Peak velocity of early diastolic transmitral flow; EQ-5D-5L = EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels; e' = Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion; HCMSQ = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; ICD = Implantierter Kardioverter-Defibrillator; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI = Linksatrialer Volumenindex; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = Linksventrikuläre Ausflusstrakt; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OSS = Overall Symptom Score; PGI-C = Patient Global Impression of Change; PGI-S = Patient Global Impression of Severity; RPE = Ratings of Perceived Exertion; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = Total Summary Score; UE = unerwünschtes Ereignis; UESI = UE von speziellem Interesse; ULN = Upper Limit of Normal; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>a. Angegebene Werte sind p-Werte der zugrundeliegenden Tests auf heterogene Behandlungseffekte innerhalb von Subgruppen. Fett: p-Werte < 0,05 (= Hinweis auf eine mögliche Interaktion).</p> <p>b. Subgruppenanalysen wurden für schwere UE und SUE durchgeführt und dargestellt. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da insgesamt nur 3 Patient:innen die Therapie vorzeitig abbrechen (zwei Patient:innen im Mavacamten-Arm und einer/eine im zVT-Arm). Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für jegliche UE, die schweren UE sowie die SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation, weshalb keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Subgruppenanalysen für UESI und UE von klinischem Interesse differenziert nach Schweregrad sind in Anhang 4-G hinterlegt.</p> <p>c. Nicht berechnet, da ≥ 10 Ereignisse in maximal einer Subgruppe.</p>										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt, für die ein signifikanter Interaktions-p-Wert ($< 0,05$) vorliegt (siehe Tabelle 4-70 bis Tabelle 4-75).

Es werden Subgruppenanalysen für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte und alle präspezifizierten und als bewertungsrelevant erachteten Subgruppenmerkmale dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Verträglichkeit auf Ebene der SOC/PT wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für jegliche und schwere UE sowie SUE durchgeführt.

Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktions-p-Wert sowie Subgruppenanalysen für alle präspezifizierten Merkmale sind vollständig in Anhang 4-G hinterlegt.

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse ist generell die limitierte Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig ausgehend von Interaktionstests eine Interpretation des Zusatznutzens abzuleiten. So erhöht sich der Fehler 1. Art und durch geringe Patientenzahlen und in den einzelnen Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests.

Bei der Einordnung von Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest sollte zunächst geprüft werden, ob sich aus der Effektrichtung überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtpopulation ergibt. Resultiert keine abweichende Interpretation, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Zudem sollte immer auch die medizinische oder

(patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft werden. Bei Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist grundsätzlich von zufälligen Ergebnissen auszugehen. Außerdem sollte immer geprüft werden, ob eine mögliche Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte hinweg vorliegt. Ist kein endpunktübergreifendes Muster erkennbar, ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das untersuchte Merkmal unwahrscheinlich.

Da der Bewertung von Mavacamten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine RCT (EXPLORER-HCM) zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen

Wie im folgenden Abschnitt auf Endpunktebene dargestellt und beschrieben, wurde lediglich bei einzelnen Subgruppenanalysen der Studie EXPLORER-HCM ein signifikanter Interaktionstest beobachtet. Bei näherer Betrachtung zeigten sich nahezu ausschließlich gleichgerichtete Behandlungseffekte zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT innerhalb der Subgruppen (siehe Tabelle 4-70 bis Tabelle 4-75). In vielen Fällen konnte sogar für alle entsprechenden Subgruppenmerkmale die statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT analog zur Gesamtpopulation bestätigt werden. Bei gleichgerichteten Effekten ist grundsätzlich nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen.

Lediglich in drei Subgruppenanalysen waren die Effektschätzer nicht gleichgerichtet:

- Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Maximale Belastungszeit – Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung* und das Merkmal *BMI* (< 30 vs. ≥ 30)
- Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Maximale Belastungszeit – Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung* und das Merkmal *Hypertonie in der Anamnese* (ja vs. \geq nein)
- Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* und das Merkmal *hsTN-I* (\leq ULN vs. $>$ ULN)

Nachdem eine unterschiedliche Ausrichtung der Effektmaße zwischen den Subgruppen lediglich in Bezug auf jeweils einen Endpunkt – im Falle des Endpunktes *Maximale Belastungszeit* sogar nur in Bezug auf eine Auswertung dieses Endpunkts – beobachtet wurden, die der Gesamtpopulation entgegengerichteten Effekte keine statistische Signifikanz aufwiesen und kein endpunktübergreifendes Muster erkennbar war, ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Merkmale *BMI*, *Hypertonie in der Anamnese* und *hsTN-I* unwahrscheinlich.

Somit ist zusammenfassend nicht von einer Modifikation der Behandlungseffekte von Mavacamten durch die untersuchten Merkmale auszugehen. Der Zusatznutzen für Mavacamten gegenüber der zVT wird daher für die Gesamtpopulation abgeleitet (siehe Abschnitt 4.4.2).

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt klinisches Ansprechen

Bei Betrachtung des Endpunkts *Klinisches Ansprechen* zeigte sich für die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* und *ICD* jeweils ein signifikanter Interaktionstest (siehe Tabelle 4-70).

Bezogen auf das Merkmal *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen, die zu Baseline keine Betablocker einnahmen, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (RR [95 %-KI]: 9,67, p-Wert = 0,0012). Bei Patient:innen, die zu Baseline Betablocker einnahmen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,86; 2,33], p-Wert = 0,1719).

Für das Merkmal *ICD* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen ebenfalls gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen ohne ICD eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (RR [95 %-KI]: 2,92 [1,61; 5,30], p-Wert = 0,0004). Bei Patient:innen mit ICD konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (RR [95 %-KI]: 1,18 [0,60; 2,33], p-Wert = 0,6293).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* und *ICD* auszugehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a	Placebo ^a	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a		
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] ^b p-Wert ^b	OR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	RD [95 %-KI] ^b p-Wert ^b
HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (Interaktions-p-Wert^d: 0,0101)					
Ja	28/94 (29,8)	20/95 (21,1)	1,41 [0,86; 2,33] 0,1719	1,59 [0,78; 3,27] 0,1843	8,73 [-3,62; 21,09] 0,1659
Nein	17/29 (58,6)	2/33 (6,1)	9,67 [2,44; 38,36] 0,0012	21,96 [4,01; 211,73] < 0,0001	52,56 [32,87; 72,25] < 0,0001
ICD (Interaktions-p-Wert^d: 0,0490)					
Ja	11/27 (40,7)	10/29 (34,5)	1,18 [0,60; 2,33] 0,6293	1,31 [0,39; 4,44] 0,7833	6,26 [-19,09; 31,61] 0,6285
Nein	34/96 (35,4)	12/99 (12,1)	2,92 [1,61; 5,30] 0,0004	3,98 [1,82; 9,07] 0,0002	23,30 [11,70; 34,82] < 0,0001
<p>HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD = Implantiertes Kardioverter-Defibrillator; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; OR = <i>Odds Ratio</i>; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.</p> <p>b. Die Berechnung des RR und des RD erfolgte nach der Methode für unstratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf der Normalverteilungsapproximation.</p> <p>c. Die Berechnung des OR erfolgte nach der Methode für unstratifizierte kategorielle Daten. Das 95 %-KI basiert auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>d. p-Wert der Interaktion Behandlungsgruppe*Subgruppenmerkmal basierend auf Cochranes Q (RR).</p>					

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Maximale Belastungszeit

Veränderung der maximalen Belastungszeit

Bei Betrachtung des Endpunkts *maximale Belastungszeit* zeigte sich in Bezug auf die Auswertung *Veränderung der maximalen Belastungszeit* für die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* sowie *HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten* jeweils ein signifikanter Interaktionstest (siehe Tabelle 4-71).

Bezogen auf das Merkmal *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen, die zu Baseline keine Betablocker einnahmen, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 1,90 [0,79; 3,00], p-Wert = 0,0008).

Bei Patient:innen, die zu Baseline Betablocker einnahmen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 0,29 [-0,34; 0,92], p-Wert = 0,3576).

Für das Merkmal *HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen ebenfalls gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen, die zu Baseline Calciumantagonisten einnahmen, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 2,23 [0,86; 3,59], p-Wert = 0,0015). Bei Patient:innen, die zu Baseline keine Calciumantagonisten einnahmen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 0,32 [-0,28; 0,92], p-Wert = 0,2881).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* und *Therapie mit Calciumantagonisten* auszugehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung der maximalen Belastungszeit)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	
HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (Interaktions-p-Wert^d: 0,0138)								
ANCOVA ^c	Ja	91	9,81 (3,94)	0,50 [0,05; 0,95]	94	10,42 (4,17)	0,21 [-0,23; 0,65]	0,29 [-0,34; 0,92] 0,3576
	Nein	29	10,81 (4,28)	1,88 [1,08; 2,67]	31	10,47 (3,80)	-0,02 [-0,79; 0,75]	1,90 [0,79; 3,00] 0,0008
HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (Interaktions-p-Wert^d: 0,0128)								
ANCOVA ^c	Ja	25	10,60 (4,22)	1,98 [1,13; 2,84]	16	10,45 (4,15)	-0,25 [-1,31; 0,82]	2,23 [0,86; 3,59] 0,0015
	Nein	95	9,91 (3,99)	0,53 [0,09; 0,97]	109	10,43 (4,07)	0,21 [-0,20; 0,62]	0,32 [-0,28; 0,92] 0,2881
<p>ANCOVA = <i>Analysis of Covariance</i>; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; SD = Standardabweichung</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Behandlung, Subgruppe, der Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppe</i> sowie der Baseline-Wert gingen als feste Effekte in das Modell ein</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms <i>Behandlung*Subgruppe</i>.</p>								

Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung

Bei Betrachtung der Auswertung der Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung für den Endpunkt maximale Belastungszeit zeigte sich für die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern*, *BMI*, *Krankheitsdauer der HOCM*, *HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten*, *ICD*, *Hypertonie in der Anamnese* und *NT-proBNP* jeweils ein signifikanter Interaktionstest (siehe Tabelle 4-72).

Für das Merkmal *ICD* beschreiben die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen – analog zur Gesamtpopulation – eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT (HR [95 %-KI]: Patient:innen mit ICD: 0,38 [0,21; 0,66], p-Wert = 0,0007; Patient:innen ohne ICD: 0,74 [0,55; 0,99], p-Wert = 0,0450). Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich für das Merkmal *ICD* keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Für die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern*, *Krankheitsdauer der HOCM*, *HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten* und *NT-proBNP* waren die Effektmaße innerhalb der Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten.

So zeigte die Subgruppenanalyse für das Merkmal *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* für Patient:innen, die zu Baseline keine Betablocker einnahmen, analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,47], p-Wert < 0,0001). Bei Patient:innen, die zu Baseline Betablocker einnahmen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,61; 1,11], p-Wert = 0,1948).

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal *Krankheitsdauer der HOCM* ergab für Patient:innen, deren HOCM-Diagnose länger als 5 Jahre zurücklag, analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,65], p-Wert < 0,0001). Bei Patient:innen, deren HOCM-Diagnose 5 Jahre oder kürzer zurücklag, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,60; 1,25], p-Wert = 0,4424).

Aufgrund der gleichgerichteten Therapieeffekte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Merkmale *HOCM-Begleittherapie mit Betablockern* sowie *Krankheitsdauer der HOCM* auszugehen.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal *HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten* ergab für Patient:innen, die zu Baseline Calciumantagonisten einnahmen, analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,41], p-Wert < 0,0001). Bei Patient:innen, die zu Baseline keine Calciumantagonisten einnahmen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,61; 1,07], p-Wert = 0,1401).

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal *NT-proBNP* ergab für Patient:innen, deren NT-proBNP-Wert zu Baseline über dem Median der ITT-Population lag, analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI: 0,44 [0,30; 0,65], p-Wert < 0,0001). Bei Patient:innen, deren NT-proBNP-Wert dem Median entsprach oder darunter lag, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,60; 1,27], p-Wert = 0,4741).

Für die Merkmale *BMI und Hypertonie in der Anamnese* waren die Effektmaße innerhalb der Subgruppen nicht gleichgerichtet. So ergab sich in Bezug auf das Merkmal *BMI* für Patient:innen mit einem BMI < 30 analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI: 0,45 [0,32; 0,64], p-Wert < 0,0001). Für Patient:innen mit einem BMI ≥ 30 ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,70; 1,60], p-Wert = 0,7959). In Bezug auf das Merkmal *Hypertonie in der Anamnese* ergab sich für Patient:innen ohne Hypertonie in der Anamnese analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (HR [95 %-KI: 0,41 [0,28; 0,60], p-Wert < 0,0001). Für Patient:innen mit Hypertonie in der Anamnese ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,70; 1,47], p-Wert = 0,9222).

Nachdem eine unterschiedliche Ausrichtung der Effektmaße zwischen den Subgruppen lediglich bei dem Endpunkt *Maximale Belastungszeit* und lediglich in Bezug auf die Auswertung der *Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung* beobachtet wurde, die der Gesamtpopulation entgegengerichteten Effekte keine statistische Signifikanz aufwiesen sowie über alle Subgruppenanalysen hinweg kein endpunktübergreifendes Muster erkennbar war, ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Merkmale *BMI* sowie *Hypertonie in der Anamnese* unwahrscheinlich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *maximale Belastungszeit* aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung)

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a		Placebo ^a		Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	HR ^c [95 %-KI] p-Wert
HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (Interaktions-p-Wert^d: 0,0004)					
Ja	90/91 (98,8)	9,98 [9,35; 10,47]	92/94 (97,9)	9,43 [8,77; 10,00]	0,82 [0,61; 1,11] 0,1948
Nein	27/29 (93,1)	12,75 [11,65; 13,98]	31/31 (100,0)	9,43 [8,62; 10,23]	0,27 [0,16; 0,47] < 0,0001
BMI (Interaktions-p-Wert^d: 0,0023)					
< 30	73/75 (97,3)	11,00 [10,12; 11,83]	75/76 (98,7)	9,00 [8,48; 9,92]	0,45 [0,32; 0,64] < 0,0001
≥ 30	44/45 (97,8)	9,93 [9,18; 10,53]	48/49 (98,0)	10,00 [9,30; 10,77]	1,06 [0,70; 1,60] 0,7959
Krankheitsdauer der HOCM (Interaktions-p-Wert^d: 0,0121)					
≤ 5 Jahre	63/65 (96,9)	10,33 [9,00; 11,35]	53/54 (98,1)	10,00 [9,35; 10,93]	0,86 [0,60; 1,25] 0,4424
> 5 Jahre	54/55 (98,2)	10,53 [10,00; 11,75]	70/71 (98,6)	8,72 [8,15; 9,72]	0,44 [0,30; 0,65] < 0,0001
HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (Interaktions-p-Wert^d: 0,0002)					
Ja	23/25 (92,0)	12,87 [11,83; 14,27]	16/16 (100,0)	9,00 [8,13; 10,23]	0,21 [0,11; 0,41] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM	Mavacamten ^a		Placebo ^a		Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	HR ^c [95%-KI] p-Wert
Nein	94/95 (98,9)	10,00 [9,40; 10,48]	107/109 (98,2)	9,72 [8,80; 10,00]	0,81 [0,61; 1,07] 0,1401
ICD (Interaktions-p-Wert^d: 0,0339)					
Ja	26/27 (96,3)	11,98 [10,93; 13,03]	28/29 (96,6)	9,72 [9,62; 10,47]	0,38 [0,21; 0,66] 0,0007
Nein	91/93 (97,8)	10,02 [9,72; 10,77]	95/96 (99,0)	9,43 [8,75; 10,00]	0,74 [0,55; 0,99] 0,0450
Hypertonie in der Anamnese (Interaktions-p-Wert^d: 0,0008)					
Ja	59/60 (98,3)	8,75 [8,18; 9,73]	57/58 (98,3)	8,77 [8,18; 9,85]	1,02 [0,70; 1,47] 0,9222
Nein	58/60 (96,7)	12,17 [11,63; 13,00]	66/67 (98,5)	10,02 [9,72; 10,77]	0,41 [0,28; 0,60] < 0,0001
NT-proBNP (Interaktions-p-Wert^d: 0,0140)					
≤ Median	51/54 (94,4)	10,77 [10,00; 11,83]	66/66 (100,0)	10,33 [9,93; 11,47]	0,87 [0,60; 1,27] 0,4741
> Median	63/63 (100,0)	10,12 [9,73; 11,13]	55/57 (96,5)	8,37 [7,87; 9,18]	0,44 [0,30; 0,65] < 0,0001
BMI = <i>Body Mass Index</i> ; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; HR = <i>Hazard Ratio</i> ; ICD = implantierter Kardioverter-Defibrillator; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretische Peptid a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER- HCM	Mavacamten ^a		Placebo ^a		Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	Patient:innen mit Ereignis n/N (%)	Mediane Zeit in min [95 %-KI] ^b	HR ^c [95%-KI] p-Wert
b. Basierend auf einer Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley. c. Basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe und maximaler Belastungszeit zu Baseline als Kovariaten. d. p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe.					

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ

Bei Betrachtung des Endpunkts *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* zeigten sich für die Domänen Kurzatmigkeit, Fatigue und kardiovaskuläre Symptome sowie für den Gesamtscore vereinzelt signifikante Interaktionstests (siehe Tabelle 4-73).

Kurzatmigkeit

In Bezug auf die Domäne *Kurzatmigkeit* ergab die Subgruppenanalyse nach *E/e'-Durchschnitt* innerhalb beider Subgruppen – analog zur Gesamtpopulation – eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit *E/e'-Durchschnitt* ≤ 14 : -2,83 [-3,93; -1,73], p-Wert $< 0,0001$; Patient:innen mit *E/e'-Durchschnitt* > 14 : -1,57 [-2,22; -0,92], p-Wert $< 0,0001$). Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Fatigue

In Bezug auf die Domäne *Fatigue* ergab die Subgruppenanalyse nach *E/e'-Durchschnitt* innerhalb beider Subgruppen – analog zur Gesamtpopulation – eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit *E/e'-Durchschnitt* ≤ 14 : -0,56 [-0,87; -0,25], p-Wert = 0,0004; Patient:innen mit *E/e'-Durchschnitt* > 14 : -0,21 [-0,39; -0,03], p-Wert = 0,0217). Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich keine relevante Effektmodifikation ableiten.

In Bezug auf die folgenden Merkmale waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten, wobei sich in einer Subgruppe jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT analog zur Gesamtpopulation zeigte; für Patient:innen in der anderen Subgruppe konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden:

- Subgruppenanalyse nach *BMI*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit *BMI* < 30 : -0,40 [-0,60; -0,20]; p-Wert $< 0,0001$; Patient:innen mit *BMI* ≥ 30 : -0,10 [-0,34; 0,15]; p-Wert $< 0,4411$
- Subgruppenanalyse nach *Region*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen aus den USA: -0,10 [-0,33; 0,13], p-Wert = 0,3972; Patient:innen außerhalb der USA: -0,40 [-0,60; -0,21], p-Wert $< 0,0001$
- Subgruppenanalyse nach *LAVI*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit *LAVI* \leq Median der ITT-Population: -0,42 [-0,63; -0,20]; p-Wert = 0,0001; Patient:innen mit *LAVI* $>$ Median der ITT-Population: -0,13 [-0,34; 0,09]; p-Wert = 0,2561

Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch diese Merkmale auszugehen.

Kardiovaskuläre Symptome

In Bezug auf die Domäne *kardiovaskuläre Symptome* waren für folgende Merkmale die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten, wobei sich für Patient:innen in einer Subgruppe jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT analog zur Gesamtpopulation zeigte; für Patient:innen in der anderen Subgruppe konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden:

- Subgruppenanalyse nach *Region*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen aus den USA: -0,24 [-0,64; 0,16], p-Wert = 0,2369; Patient:innen außerhalb der USA: -0,87 [-1,21; -0,53], p-Wert < 0,0001
- Subgruppenanalyse nach *LAVI*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit LAVI \leq Median der ITT-Population: -0,87 [-1,24; -0,51]; p-Wert < 0,0001; Patient:innen mit LAVI > Median der ITT-Population: -0,31 [-0,68; 0,06]; p-Wert = 0,1026
- Subgruppenanalyse nach *hsTN-I*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit hsTN-I-Wert \leq ULN: -0,79 [-1,12 -0,47]; p -Wert < 0,0001; Patient:innen mit hsTN-I-Wert > ULN: -0,15 [-0,68; 0,38]; p -Wert = 0,5818

Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch diese Merkmale auszugehen.

Gesamtscore

In Bezug auf den *Gesamtscore* beschreiben für folgende Merkmale die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen – analog zur Gesamtpopulation – eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT:

- Subgruppenanalyse nach *Region*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen aus den USA: -0,50 [-0,99; -0,01], p-Wert = 0,0449; Patient:innen außerhalb der USA: -1,24 [-1,66; -0,83], p-Wert < 0,0001
- Subgruppenanalyse nach *E/e'-Durchschnitt*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt \leq 14: -1,63 [-2,28; -0,99]; p-Wert < 0,0001; Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt > 14: -0,78 [-1,15; -0,40]; p-Wert < 0,0001
- Subgruppenanalyse nach *LAVI*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit LAVI \leq Median der ITT-Population: -1,27 [-1,72; -0,83]; p-Wert < 0,0001; Patient:innen mit LAVI > Median der ITT-Population: -0,56 [-1,02; -0,11]; p-Wert = 0,0155

Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Bezogen auf das Merkmal *hsTN-I* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für

Patient:innen mit hsTN-I-Wert zu Baseline \leq ULN eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: -1,12 [-1,51; -0,72], p-Wert $< 0,0001$). Für Patient:innen mit hsTN-I-Wert zu Baseline $>$ ULN konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: -0,34 [-1,01; 0,32], p-Wert = 0,3117). Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen.

Zusammenfassend konnten in allen Subgruppenanalysen für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ*, deren ein signifikanter Interaktionstest zugrunde lag, gleichgerichtete Behandlungseffekte zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT beobachtet werden. In vielen Fällen konnte sogar in beiden Subgruppen die statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT analog zur Gesamtpopulation bestätigt werden. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Merkmale auszugehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
Kurzatmigkeit								
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0356)								
MMRM ^c	≤ 14	21	4,90 (2,54)	-3,66 [-4,47; -2,85]	26	4,74 (3,25)	-0,82 [-1,57; -0,08]	-2,83 [-3,93; -1,73] < 0,0001
	> 14	85	4,83 (2,50)	-2,39 [-2,84; -1,93]	78	4,38 (3,15)	-0,82 [-1,28; -0,35]	-1,57 [-2,22; -0,92] < 0,0001
Fatigue								
BMI (Interaktions-p-Wert^d: 0,0364)								
MMRM ^c	< 30	68	1,28 (0,72)	-0,56 [-0,70; -0,42]	62	1,39 (0,83)	-0,16 [-0,30; -0,02]	-0,40 [-0,60; -0,20] < 0,0001
	≥ 30	38	1,45 (0,58)	-0,37 [-0,54; -0,20]	42	1,09 (0,72)	-0,27 [-0,44; -0,11]	-0,10 [-0,34; 0,15] 0,4411
Region (Interaktions-p-Wert^d: 0,0308)								
MMRM ^c	USA	44	1,21 (0,55)	-0,47 [-0,63; -0,31]	42	1,07 (0,71)	-0,37 [-0,54; -0,20]	-0,10 [-0,33; 0,13] 0,3972
	außerhalb USA	62	1,43 (0,73)	-0,50 [-0,64; -0,36]	62	1,40 (0,83)	-0,10 [-0,24; 0,04]	-0,40 [-0,60; -0,21] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0405)								
MMRM ^c	≤ 14	21	1,25 (0,75)	-0,66 [-0,89; -0,44]	26	1,13 (0,73)	-0,11 [-0,32; 0,10]	-0,56 [-0,87; -0,25] 0,0004
	> 14	85	1,36 (0,65)	-0,45 [-0,57; -0,32]	78	1,31 (0,82)	-0,24 [-0,37; -0,11]	-0,21 [-0,39; -0,03] 0,0217
LAVI (Interaktions-p-Wert^d: 0,0383)								
MMRM ^c	≤ Median	53	1,46 (0,71)	-0,50 [-0,65; -0,35]	55	1,16 (0,74)	-0,08 [-0,23; 0,07]	-0,42 [-0,63; -0,20] 0,0001
	> Median	52	1,21 (0,62)	-0,47 [-0,62; -0,32]	49	1,38 (0,85)	-0,35 [-0,50; -0,19]	-0,13 [-0,34; 0,09] 0,2561
Kardiovaskuläre Symptome								
Region (Interaktions-p-Wert^d: 0,0084)								
MMRM ^c	USA	44	1,48 (1,17)	-0,85 [-1,13; -0,57]	42	1,43 (1,39)	-0,61 [-0,90; - 0,32]	-0,24 [-0,64; 0,16] 0,2369
	außerhalb USA	62	1,97 (1,80)	-1,03 [-1,28; -0,79]	62	2,00 (1,97)	-0,16 [-0,40; 0,08]	-0,87 [-1,21; -0,53] < 0,0001
LAVI (Interaktions-p-Wert^d: 0,0176)								
MMRM ^c	≤ Median	53	1,95 (1,67)	-1,03 [-1,29; -0,77]	55	1,93 (2,00)	-0,16 [-0,41; 0,09]	-0,87 [-1,24; -0,51] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
	> Median	52	1,51 (1,43)	-0,85 [-1,11; -0,59]	49	1,60 (1,47)	-0,54 [-0,81; -0,27]	-0,31 [-0,68; 0,06] 0,1026
hsTN-I (Interaktions-p-Wert^d: 0,0274)								
MMRM ^c	≤ ULN	75	1,75 (1,57)	-1,11 [-1,34; -0,88]	78	1,92 (1,90)	-0,32 [-0,55; -0,09]	-0,79 [-1,12; -0,47] < 0,0001
	> ULN	28	1,88 (1,65)	-0,51 [-0,86; -0,17]	19	1,42 (1,35)	-0,37 [-0,77; 0,04]	-0,15 [-0,68; 0,38] 0,5818
Gesamtscore								
Region (Interaktions-p-Wert^d: 0,0132)								
MMRM ^c	USA	44	2,88 (1,25)	-1,35 [-1,70; -1,01]	42	2,45 (1,56)	-0,85 [-1,20; -0,50]	-0,50 [-0,99; -0,01] 0,0449
	außerhalb USA	62	3,32 (1,75)	-1,55 [-1,85; -1,25]	62	3,33 (1,99)	-0,30 [-0,60; -0,01]	-1,24 [-1,66; -0,83] < 0,0001
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0161)								
MMRM ^c	≤ 14	21	3,21 (1,88)	-2,06 [-2,53; -1,58]	26	3,05 (1,76)	-0,42 [-0,86; 0,01]	-1,63 [-2,28; -0,99] < 0,0001
	> 14	85	3,12 (1,50)	-1,33 [-1,59; -1,06]	78	2,95 (1,92)	-0,55 [-0,82; -0,28]	-0,78 [-1,15; -0,40] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
LAVI (Interaktions-p-Wert^d: 0,0162)								
MMRM ^c	≤ Median	53	3,40 (1,60)	-1,52 [-1,84; -1,20]	55	3,01 (1,94)	-0,25 [-0,56; 0,06]	-1,27 [-1,72; -0,83] < 0,0001
	> Median	52	2,84 (1,51)	-1,39 [-1,71; -1,07]	49	2,39 (1,82)	-0,83 [-1,15; -0,50]	-0,56 [-1,02; -0,11] 0,0155
hsTN-I (Interaktions-p-Wert^d: 0,0358)								
MMRM ^c	≤ ULN	75	3,09 (1,56)	-1,58 [-1,86; -1,30]	78	3,12 (1,84)	-0,47 [-0,47; - 0,19]	-1,12 [-1,51; -0,72] < 0,0001
	> ULN	28	3,37 (1,59)	-1,14 [-1,57; -0,70]	19	2,90 (2,14)	-0,79 [-1,30; -0,29]	-0,34 [-1,01; 0,32] 0,3117
<p><i>BMI = Body Mass Index; E = Peak velocity of early diastolic transmitral flow; e' = Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hsTN-I = hochsensitives Troponin-I; KI = Konfidenzintervall; LAVI = Linker Vorhofvolumenindex; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal</i></p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinst-Quadrat-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe, der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe, der Interaktionsterm Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie der Baseline-Wert gingen als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe</p>								

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Bei Betrachtung des Endpunktes *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* zeigten sich einzelne signifikante Interaktionstests (siehe Tabelle 4-74):

So zeigte sich für das Merkmal *E/e'* innerhalb beider Subgruppen analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit *E/e'*-Durchschnitt ≤ 14 : 18,43 [10,14; 26,72], p-Wert $< 0,0001$; Patient:innen mit *E/e'*-Durchschnitt > 14 : 5,97 [1,07; 10,88], p-Wert = 0,0172).

Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich jeweils keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Für das Merkmal *Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen, die die Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer absolvierten, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 12,96 [6,98; 18,94], p-Wert $< 0,0001$). Für Patient:innen, die die Belastungsuntersuchung auf dem Laufband absolvierten, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 4,81 [-0,89; 10,51], p-Wert = 0,0979).

Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung auszugehen.

Für das Merkmal *Region* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen außerhalb der USA eine signifikante Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT (MWD [95 %-KI]: 13,12 [7,63; 18,61], p-Wert $< 0,0001$). Für Patient:innen aus den USA konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 2,60 [-3,59; 8,80], p-Wert = 0,4086). Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung auszugehen.

Für das Merkmal *hsTN-I* waren die Effektmaße innerhalb der Subgruppen nicht gleichgerichtet. So ergab sich für Patient:inn mit einem hsTN-I-Wert zu Baseline \leq ULN analog zur Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 10,18 [5,19; 15,17], p-Wert $< 0,0001$). Für Patient:innen mit einem hsTN-I-Wert zu Baseline $>$ ULN ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (MWD [95 %-KI]: -0,35 [-9,07; 8,38], p-Wert = 0,9375). Nachdem eine unterschiedliche Ausrichtung der Effektmaße zwischen den Subgruppen lediglich bei dem Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5L-5D VAS* beobachtet wurde und über alle Subgruppenanalysen hinweg kein endpunktübergreifendes Muster

erkennbar war, ist eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Merkmal *hsTN-I* unwahrscheinlich.

Zusammenfassend lieferten nahezu alle Subgruppenanalysen für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS*, denen ein signifikanter Interaktionstest zugrunde lag, gleichgerichtete Behandlungseffekte zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT. Lediglich in Bezug auf das Merkmal *hsTN-I* waren die Effekte innerhalb der Subgruppen nicht gleichgerichtet; auch hier ist eine Effektmodifikation jedoch unwahrscheinlich. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Merkmale auszugehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Interaktions-p-Wert^d: 0,0297)								
MMRM ^c	Fahrradergometer	45	68,36 (21,44)	10,90 [6,66; 15,14]	47	68,21 (20,26)	-2,06 [6,28; 2,16]	12,96 [6,98; 18,94] < 0,0001
	Laufband	55	72,04 (17,90)	7,17 [3,24; 11,11]	50	69,90 (20,06)	2,36 [-1,76; 6,49]	4,81 [-0,89; 10,51] 0,0979
Region (Interaktions-p-Wert^d: 0,0053)								
MMRM ^c	USA	45	73,71 (18,14)	5,78 [1,54; 10,02]	39	73,77 (17,53)	3,18 [-1,37; 7,72]	2,60 [-3,59; 8,80] 0,4086
	außerhalb USA	55	67,65 (20,41)	11,35 [7,45; 15,25]	58	65,93 (21,18)	-1,77 [-5,66; 2,12]	13,12 [7,63; 18,61] < 0,0001
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0061)								
MMRM ^c	≤ 14	21	75,00 (13,32)	14,28 [8,40; 20,16]	22	63,45 (23,03)	-4,15 [-9,95; 1,65]	18,43 [10,14; 26,72] < 0,0001
	> 14	79	69,15 (20,80)	7,45 [4,05; 10,86]	75	70,73 (18,97)	1,48 [-2,05; 5,01]	5,97 [1,07; 10,88] 0,0172

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
hsTN-I (Interaktions-p-Wert^d: 0,0259)								
MMRM ^c	≤ ULN	75	69,77 (20,34)	9,72 [6,23; 13,20]	75	68,84 (20,25)	-0,46 [-4,04; 3,11]	10,18 [5,19; 15,17] < 0,0001
	> ULN	23	70,96 (17,41)	5,72 [0,08; 11,36]	16	68,88 (22,92)	6,07 [-0,59; 12,72]	-0,35 [-9,07; 8,38] 0,9375
<p>CSS = Clinical Summary Score; E = Peak velocity of early diastolic transmitral flow; EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; e' = Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion; hsTN-I = hochsensitives Troponin-I; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements; MW = Mittelwert; MWD = Differenz der mittleren Veränderung; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinst-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert.</p> <p>c. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe, der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe, der Interaktionsterm Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie der Baseline-Wert gingen als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe.</p>								

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ

Bei Betrachtung des Endpunkts *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* zeigten sich für einzelne Subgruppenanalysen des KCCQ-TSS, KCCQ-CSS und KCCQ-OSS signifikante Interaktionstests (siehe Tabelle 4-75).

KCCQ-TSS

Im Hinblick auf den *KCCQ-TSS* waren für das Merkmal *Alter* die Effektmaße innerhalb aller drei Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen zwischen 50 und 65 Jahre eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 12,65 [7,39; 17,91], p-Wert < 0,0001). Für die beiden anderen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: Patient:innen ≤ 49 Jahre: 4,45 [-2,75; 11,66], p-Wert = 0,2246; Patient:innen ≥ 65 Jahre: 3,30 [-2,62; 9,22], p-Wert = 0,2735). Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen.

KCCQ-CSS

Im Hinblick auf den *KCCQ-CSS* waren für folgende Merkmale die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten, wobei sich in beiden Subgruppen – analog zur Gesamtpopulation – eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT zeigte:

- Subgruppenanalyse nach *Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen, die die Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer absolvierten: 12,43 [7,64; 17,23], p-Wert < 0,0001; Patient:innen, die die Belastungsuntersuchung auf dem Laufband absolvierten: 6,19 [1,62; 10,67], p-Wert = 0,0081
- Subgruppenanalyse nach *E/e'-Durchschnitt*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt ≤ 14: 15,79 [9,13; 22,44]; p-Wert < 0,0001; Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt > 14: 7,35 [3,47; 11,23]; p-Wert = 0,0002

Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich jeweils keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Für das Merkmal *pathogene HCM-Mutationen* waren die Effektmaße innerhalb der drei Subgruppen gleichgerichtet. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen mit einer Variante unbekannter Signifikanz (VUS) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 7,19 [1,21; 13,17], p-Wert = 0,0188), ebenso für Patient:innen ohne pathogene HCM-Mutation (MWD [95 %-KI]: 13,13 [6,65; 19,61], p-Wert < 0,0001). Für Patient:innen mit pathogener oder wahrscheinlich pathogener HCM-Mutation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 1,29 [-5,99; 8,58], p-Wert = 0,7269).

Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Merkmal *pathogene HCM-Mutationen* auszugehen.

KCCQ-OSS

Im Hinblick auf den *KCCQ-OSS* waren für folgende Merkmale die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Mavacamten, wobei sich – analog zur Gesamtpopulation – in beiden Subgruppen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT zeigte:

- Subgruppenanalyse nach *Region*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen aus den USA: 5,27 [0,14; 10,39], p-Wert = 0,0441; Patient:innen außerhalb der USA: 12,18 [7,63; 16,74], p-Wert < 0,0001
- Subgruppenanalyse nach *E/e'-Durchschnitt*: MWD [95 %-KI]: Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt ≤ 14 : 16,76 [9,88; 23,65]; p-Wert < 0,0001; Patient:innen mit E/e'-Durchschnitt > 14 : 7,13 [3,16; 11,10]; p-Wert = 0,0005

Aufgrund der gleichgerichteten und signifikanten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen lässt sich jeweils keine relevante Effektmodifikation ableiten.

Für das Merkmal *hs-TN-I* waren die Effektmaße innerhalb beider Subgruppen gleichgerichtet. Analog zur Gesamtpopulation zeigte sich für Patient:innen mit einem hsTN-I-Wert zu Baseline \leq ULN eine statistisch signifikante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zVT (MWD [95 %-KI]: 9,92 [5,91; 13,93], p-Wert < 0,0001). Für Patient:innen mit hsTN-I-Wert $>$ ULN konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (MWD [95 %-KI]: 1,75 [-5,61; 9,10], p-Wert = 0,6402).

Aufgrund der gleichgerichteten Behandlungseffekte innerhalb der Subgruppen ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes das Merkmal *hs-TN-I* auszugehen.

Zusammenfassend lieferten die Subgruppenanalysen für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ*, denen ein signifikanter Interaktionstest zugrunde lag, ausnahmslos gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppen. In vielen Fällen zeigten sich sogar signifikante Behandlungsunterschiede analog zur Gesamtpopulation in beiden Subgruppen. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Merkmale auszugehen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
KCCQ-TSS								
Alter (Interaktions-p-Wert^d: 0,0257)								
MMRM ^c	≤ 49	25	71,79 (18,79)	14,41 [9,75; 19,06]	18	67,07 (20,75)	9,95 [4,46; 15,45]	4,45 [-2,75; 11,66] 0,2246
	50–65	37	72,38 (14,05)	15,65 [11,73; 19,58]	49	70,09 (21,91)	3,00 [-0,49; 6,50]	12,65 [7,39; 17,91] < 0,0001
	≥ 65	36	69,88 (17,69)	8,55 [4,56; 12,53]	29	68,89 (22,53)	5,25 [0,86; 9,63]	3,30 [-2,62; 9,22] 0,2735
KCCQ-CSS								
Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Interaktions-p-Wert^d: 0,0445)								
MMRM ^c	Fahrradergometer	45	69,59 (17,77)	14,39 [11,00; 17,78]	46	71,39 (16,38)	1,95 [-1,43; 5,34]	12,43 [7,64; 17,23] < 0,0001
	Laufband	53	71,97 (15,07)	12,77 [9,59; 15,95]	50	68,89 (21,18)	6,58 [3,30; 9,85]	6,19 [1,62; 10,67] 0,0081
Pathogene HCM-Mutationen (Interaktions-p-Wert^d: 0,0437)								
MMRM ^c	Pathogen oder wahrscheinlich pathogen	21	73,60 (12,07)	11,50 [6,60; 16,40]	17	68,96 (18,67)	10,21 [4,83; 15,59]	1,29 [-5,99; 8,58] 0,7269

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
	VUS	26	72,41 (17,15)	12,90 [8,45; 17,34]	33	71,33 (19,09)	5,71 [1,71; 9,72]	7,19 [1,21; 13,17] 0,0188
	Keine pathogene Mutation	24	67,24 (18,58)	14,53 [9,90; 19,16]	25	72,90 (18,45)	1,40 [-3,11; 5,91]	13,13 [6,65; 19,61] < 0,0001
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0224)								
MMRM ^c	≤ 14	21	73,43 (14,33)	19,09 [14,34; 23,84]	22	71,01 (16,53)	3,30 [-1,35; 7,96]	15,79 [9,13; 22,44] < 0,0001
	> 14	77	70,18 (16,84)	12,01 [9,30; 14,72]	74	70,15 (19,77)	4,67 [1,89; 7,44]	7,35 [3,47; 11,23] 0,0002
KCCQ-OSS								
Region (Interaktions-p-Wert^d: 0,0336)								
MMRM ^c	USA	45	67,60 (16,87)	13,32 [9,82; 16,82]	39	67,76 (19,48)	8,05 [4,31; 11,80]	5,27 [0,14; 10,39] 0,0441
	außerhalb USA	53	66,89 (17,71)	16,13 [12,86; 19,39]	57	64,29 (19,67)	3,94 [0,76; 7,12]	12,18 [7,63; 16,74] < 0,0001
E/e'-Durchschnitt (Interaktions-p-Wert^d: 0,0124)								
MMRM ^c	≤ 14	21	69,33 (15,04)	20,23 [15,32; 25,15]	22	65,19 (18,81)	3,47 [-1,35; 8,29]	16,76 [9,88; 23,65] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EXPLORER-HCM		Mavacamten ^a			Placebo ^a			Mavacamten ^a vs. Placebo ^a
		N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline MW ^b [95 %-KI]	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert
	> 14	77	66,64 (17,84)	13,37 [10,60; 16,15]	74	65,85 (19,91)	6,42 [3,40; 9,08]	7,13 [3,16; 11,10] 0,0005
hsTN-I (Interaktions-p-Wert^d: 0,0443)								
MMRM ^c	≤ ULN	74	67,93 (17,61)	15,35 [12,53; 18,17]	74	65,64 (19,50)	5,43 [2,58; 8,28]	9,92 [5,91; 13,93] < 0,0001
	> ULN	22	64,61 (16,81)	11,96 [7,16; 16,76]	16	68,50 (18,79)	10,21 [4,65; 15,78]	1,75 [-5,61; 9,10] 0,6402
<p>CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; E = <i>Peak velocity of early diastolic transmitral flow</i>; e' = <i>Peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion</i>; hsTN-I = <i>hochsensitives Troponin-I</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; KI = <i>Konfidenzintervall</i>; MMRM = <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>; MW = <i>Mittelwert</i>; MWD = <i>Differenz der mittleren Veränderung</i>; N = <i>Anzahl ausgewerteter Patient:innen</i>; NT-proBNP = <i>N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid</i>; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; SD = <i>Standardabweichung</i>; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; ULN = <i>Upper Limit of Normal</i>; VUS = <i>Variant of Unknown Significance</i></p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen.</p> <p>b. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen (MWD) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert.</p> <p>c. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe, der Interaktionsterm <i>Behandlung*Subgruppe</i>, der Interaktionsterm <i>Behandlung*Erhebungszeitpunkt</i> sowie der Baseline-Wert gingen als feste Effekte in das Modell ein; der/die Patient:in wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.</p> <p>d. p-Wert des Interaktionsterms <i>Behandlung*Subgruppe</i></p>								

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

EXPLORER-HCM

- Publikationen [2, 23, 39, 74, 100-106]
- Studien-SAP [92]
- Studienbericht [40]
- Studienprotokoll [114]
- Studienregistereinträge [97-99]
- *SAP for Market Access*: Präspezifizierte, für das Dossier relevante Auswertungen [72]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt. Da eine direkt vergleichende RCT mit Mavacamten gegenüber der zVT vorliegt, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Da eine direkt vergleichende RCT mit Mavacamten gegenüber der zVT vorliegt, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt, da kein indirekter Vergleich für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Entfällt, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurde.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen für das vorliegende Dossier herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen HOCM der NYHA-Klasse II–III gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bewertet.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche wurde die direkt vergleichende Studie EXPLORER-HCM für die Therapie der symptomatischen HOCM der NYHA-Klasse II–III gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie, die die

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten bei Patient:innen mit symptomatischer HOCM der NYHA Klasse II–III im Vergleich zu Placebo untersucht. In beiden Studienarmen war eine HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen vorgesehen [2]. Als RCT entspricht die Studie EXPLOER-HCM dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV und damit dem höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die interne Validität der Studie EXPLORER-HCM war gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert mittels IXRS nach NYHA-Klasse, Begleittherapie mit Betablockern, Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrradergometer) und Einwilligung zur CMR-Substudie. Insgesamt waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen balanciert (siehe Tabelle 4-17).

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Mavacamten wurden in Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte bestimmt:

- **Morbidität**

- Klinisches Ansprechen
- Maximale Belastungszeit
- Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg
- HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ
- Allgemeine Symptomatik gemäß PGI-C und PGI-S
- Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ

- **Verträglichkeit**

- Schwere UE
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Zusatz- sowie ergänzende Analysen zu jeglichen UE sowie schwere UE, SUE und UESI auf Ebene der der SOC und PT, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden in Anhang 4-G dargestellt. Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Endpunkte betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen.

Zusammenfassend kann für die Studie EXPLORER-HCM bei Patient:innen mit symptomatischer HCOM der NYHA-Klasse II–III in Bezug auf die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse von einer hohen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Somit ist grundsätzlich von einem **Hinweis** für einen Zusatznutzen auszugehen [96].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird im vorliegenden Dossier auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie EXPLORER-HCM bewertet. Die Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer HOCM-Begleittherapie, u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.4 erläutert, entspricht die HOCM-Begleittherapie im Vergleichsarm der Studie EXPLORER-HCM (im Folgenden: zVT-Arm) einer adäquaten Umsetzung der zVT des G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gemäß Festlegung des G-BA. Insbesondere konnten notwendige Anpassungen im Ermessen der Prüffärzt:innen im gesamten Studienverlauf vorgenommen werden.

Therapieeinstellung der Patient:innen mit Mavacamten

Die für die Steuerung und Anpassung der Therapie im Anwendungsgebiet HOCM entscheidenden klinischen Parameter (LVEF und LVOT-Gradient) lassen den Schluss zu, dass die Patient:innen in der EXPLORER-HCM ihre individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Dosierung im Behandlungsverlauf erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3). So lag die LVEF deutlich über dem Schwellenwert von 50 % und der LVOT-Gradient konnte auf ein nahezu konstantes Niveau von unter 30 mmHg reduziert werden.

Statistische Analyseergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, kann in Folge eines geringen Verzerrungspotenzials und einer adäquaten Therapieeinstellung der Patient:innen für die Studie EXPLORER-HCM von einer hohen Ergebnissicherheit in Bezug auf die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Fragestellung ausgegangen werden. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit grundsätzlich ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen.

In Tabelle 4-87 sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zusammengefasst. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden gemäß AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses wie folgt bewertet:

Tabelle 4-87: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mavacamten gegenüber der zVT – EXPLORER-HCM

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Morbidität		
Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit		
Klinisches Ansprechen ^b	RR = 2,12 [1,36; 3,31] 0,0009	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Maximale Belastungszeit ^c	(i) MWD = 0,69 [0,14; 1,24] 0,0147	
	(ii) HR = 0,67 [0,51; 0,88] 0,0047	
Belastungsempfinden gemäß RPE- Skala nach Borg ^d	MWD = -11,13 [-18,14; -4,11] 0,0020	
HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik		
HCMSQ-Kurzatmigkeit ^d	MWD = -1,80 [-2,40; -1,20] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
HCMSQ-Fatigue ^d	MWD = -0,28 [-0,45; -0,12] 0,0009	
HCMSQ-Kardiovaskuläre Symptome ^d	MWD = -0,62 [-0,90; -0,33] < 0,0001	
HCMSQ-Gesamtscore ^d	MWD = -0,94 [-1,29; -0,60] < 0,0001	
PGI-C ^e	RR = 1,77 [1,45; 2,17] < 0,0001	
PGI-S ^e	RR = 1,58 [1,17; 2,13] 0,0030	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
EQ-5D-5L VAS ^d	MWD = 8,77 [4,17; 13,38] 0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-TSS ^d	MWD = 7,60 [3,68; 11,52] 0,0002	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
KCCQ-CSS ^d	MWD = 9,06 [5,46; 12,66] < 0,0001	Wahrscheinlichkeit: Hinweis
KCCQ-OSS ^d	MWD = 9,13 [5,46; 12,80] < 0,0001	
Verträglichkeit^f		
Schwere UE	RR = 0,89 [0,43; 1,85] 0,7573	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 1,21 [0,58; 2,53] 0,6092	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR = 2,19 [0,18; 26,21] 0,5346	
<p>CSS = <i>Clinical Summary Score</i>; EQ-5D-5L VAS = <i>EuroQol Group's 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale</i>; HCMSQ = <i>Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire</i>; HOCM = obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; HR = <i>Hazard Ratio</i>; KCCQ = <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>; KI = Konfidenzintervall; MWD = Differenz der mittleren Veränderungen; OSS = <i>Overall Summary Score</i>; PGI-C = <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S = <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RPE = <i>Rating of Perceived Exertion</i>; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; TSS = <i>Total Symptom Score</i>; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (i) Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um ≥ 1,5 mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> (ii) Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>c. Operationalisiert als (i) Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline und (ii) Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30. Der Endpunkt „maximale Belastungszeit“ entspricht dem vom G-BA im Beratungsgespräch am 12. August 2021 (2021-B-349) als patientenrelevant bewerteten Endpunkt „Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung“ [26].</p> <p>d. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.</p> <p>e. Operationalisiert als jegliche Verbesserung zu Woche 30 (gegenüber Baseline für PGI-S).</p> <p>f. Die Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben. Es wurden keine Todesfälle im Mavacamten-Arm und ein Todesfall im zVT-Arm (0,8 %) beobachtet.</p>		

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

1. Klinisches Ansprechen als primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM, operationalisiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:
 - i. Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse
 - ii. Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse
2. Maximale Belastungszeit, operationalisiert als:
 - i. Veränderung der maximalen Belastungszeit
 - ii. Zeit bis zum Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung

3. Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

Klinisches Ansprechen

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

1. Hinsichtlich der Einzelkomponente *Verbesserung der NYHA-Klasse* konnten - statistisch signifikant - deutlich mehr Patient:innen im Mavacamten-Arm (65 %) eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline verzeichnen als im zVT-Arm (31,3 %) (RR [95 %-KI] = 2,06 [1,55; 2,73]), p-Wert <0,0001) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

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

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

Insgesamt ergab sich für die Patient:innen unter Mavacamten somit eine signifikante Verbesserung der pVO_2 um 1,35 mL/kg/min (MWD [95 %-KI]: 1,35 [0,58; 2,12], p-Wert = 0,0006) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.1).

Zur weiteren Einordnung dieses Effekts im Sinne der Nutzenbewertung muss zunächst festgehalten werden, dass der Parameter pVO_2 bereits bei gesunden Menschen etwa in der Sportmedizin ein etablierter und langfristig bewährter Indikator für die Veränderung der Leistungsfähigkeit eines Sportlers darstellt [27]. 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 [28]. Im Bereich der HCM wird darüber hinaus von der EMA eine mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene pVO_2 als primärer Endpunkt für klinische Studien zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von Patient:innen empfohlen. Die gemessene Effektgröße sollte dabei laut EMA klinisch relevant sein und mit patientenberichteten Endpunkten übereinstimmen [29].

Im Kontext diverser Studien konnte in der Studie EXPLORER-HCM ein bedeutsamer Effekt von Mavacamten auf die pVO_2 gezeigt werden [30-34].

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

Maximale Belastungszeit

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

Zu Baseline zeigte sich im Mittel eine zwischen den Behandlungsarmen balancierte maximale Belastungszeit (10,1 Minuten im Mavacamten-Arm vs. 10,4 Minuten im zVT-Arm). Die mittlere Veränderung der maximalen Belastungszeit zu Woche 30 gegenüber Baseline betrug 0,89 Minuten im Mavacamten-Arm im Vergleich zu 0,21 Minuten im zVT-Arm. Insgesamt

konnte eine signifikante Verlängerung der maximalen Belastungszeit um 0,69 Minuten im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm beobachtet werden (95 %-KI: [0,14; 1,24]; p-Wert = 0,0147).

Die maximale Belastungszeit wurde zudem mittels Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung) evaluiert. Zu Baseline betrug die mediane maximale Belastungszeit im Mavacamten-Arm 9,57 Minuten (95 %-KI: [8,85; 10,17]) und im zVT-Arm 9,98 Minuten (95 %-KI: [9,13; 11,00]). Zu Woche 30 erhöhte sich die mediane maximale Belastungszeit auf 10,33 Minuten im Mavacamten-Arm (95 %-KI: [9,98; 11,17]), während sie sich im zVT-Arm auf 9,40 Minuten (95 %-KI: [8,75; 9,98]) reduzierte. Somit konnte eine verbesserte maximale Belastungszeit zu Woche 30 um ca. eine Minute zugunsten von Mavacamten festgestellt werden. Das resultierende statistisch signifikante HR betrug 0,67 (95 %-KI: [0,51; 0,88], p-Wert = 0,0047), was einer Reduktion des Risikos für einen vorzeitigen Abbruch der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung zu Woche 30 um 33 % im Mavacamten-Arm im Vergleich zum zVT-Arm entspricht.

Die mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung gemessene maximale Belastungszeit beschreibt unmittelbar die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen und ist demnach direkt patientenrelevant [26]. Ziel der Belastungsuntersuchung ist es, eine rasche Ausbelastung der Patient:innen bis hin zum Abbruch zu erreichen. Vor diesem Hintergrund ist der in beiden Operationalisierungen beobachtete Unterschied der maximalen Belastungszeit (zu Woche 30 gegenüber Baseline) ein relevanter Therapieeffekt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die wesentliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von HOCM-Patient:innen insbesondere zum Ende des Untersuchungsverlaufes äußert. Eine Verzögerung des Abbruchs bedeutet hierbei, dass der/die Patient:in die Phase der höchsten Anforderung länger durchhalten kann. Dies führt entweder dazu, dass die maximal erreichte Belastungsstufe deutlich länger durchlaufen werden kann, oder es dem/der Patient:in sogar möglich ist, eine höhere Belastungsstufe gemäß Protokoll zu erreichen.

Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

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

Ergänzende klinische Endpunkte zur Einordnung der Therapieeffekte

Ergänzend zu den im Sinne der Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wurden zusätzliche Endpunkte betrachtet, die für die Pathophysiologie der HOCM sowie für die Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung klinisch bedeutsam sind und somit die Effekte von Mavacamten weiter einordnen (siehe Tabelle 4-88).

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu ergänzenden klinischen Endpunkten zur Morbidität – EXPLORER-HCM

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Vollständiges klinisches Ansprechen ^b	RR = 34,44 [4,75; 249,70] 0,0005
LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung ^c	RR = 3,46 [2,37; 5,05] < 0,0001
Abwesenheit SAM ^d	RR = 2,43 [1,80; 3,27] < 0,0001
Abwesenheit MR ^{e,f}	RD = 8,96 [3,63; 14,28] p = 0,0010
LVOT-Spitzengradient in Ruhe ^g	MWD = -32,09 [-37,35; -26,82] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient unter Valsalva-Manöver ^g	MWD = -37,59 [-44,12; -31,07] < 0,0001
LVOT-Spitzengradient nach Belastung ^g	MWD = -35,60 [-43,15; -28,06] < 0,0001
NT-proBNP ^g	MWD = -921,77 [-1.120,44; -723,09] < 0,0001
Septale Wanddicke ^g	MWD = -1,23 [-1,58; -0,89] < 0,0001
Posteriore Wanddicke ^g	MWD = -0,80 [-1,16; -0,44] < 0,0001
Metabolische Äquivalente (METs) ^g	MWD = 0,39 [0,17; 0,60] 0,0006
<p>KI = Konfidenzintervall; LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MR = Mitralklappenregurgitation; MWD = Differenz der mittleren Veränderungen; n = Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SAM = systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe</p> <p>a. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen.</p> <p>b. Operationalisiert als das Eintreten aller der folgenden Ereignisse zu Woche 30: NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradiententypen (in Ruhe, durch Valsalva-Manöver, nach Belastung).</p> <p>c. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit LVOT-Gradient \geq 50 mmHg zu Baseline.</p>	

Endpunkt	Mavacamten ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
d. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener SAM zu Baseline.	
e. Operationalisiert als Anteil an Patient:innen zu Woche 30 und eingeschränkt auf Patient:innen mit vorhandener MR zu Baseline.	
f. n/N (%) = Mavacamten ^a : 10/111 (9,0); Placebo ^a : 0/120 (0,0). Da im zVT-Arm keine Ereignisse beobachtet werden konnten, ist eine Bestimmung des RR nicht möglich. Ersatzweise wird daher die RD berichtet.	
g. Operationalisiert als Veränderung zu Woche 30 gegenüber Baseline.	

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

Beide Faktoren werden im Endpunkt vollständiges Ansprechen erfasst, der operationalisiert ist als eine LVOT-Reduktion auf < 30mmHg und eine gleichzeitige Verbesserung auf NYHA-Klasse I zu Woche 30. Somit kann das Erreichen eines vollständigen Ansprechens dahingehend interpretiert werden, dass die Kriterien zur Diagnose der HOCM **nicht** länger erfüllt sind. Bei der Auswertung des vollständigen Ansprechens erreichten 27,4 % der Patient:innen im Mavacamten-Arm ein vollständiges Ansprechen zu Woche 30 und lediglich 0,8 % im zVT-Arm (RR [95 %-KI]: 34,4 [4,8; 249,7], p-Wert = 0,0005) (siehe Tabelle 4-88).

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

Fazit zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit

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

- So konnten deutliche Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit klinisch relevanten Ausmaßes nachgewiesen werden, und zwar in Form der maximalen Belastungszeit.
- Diese Ergebnisse spiegeln sich sowohl in der subjektiven Einschätzung der Patient:innen (Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg) als auch in der objektiven und etablierten Messmethode der pVO₂ wider.

- Zudem äußerte sich der positive Therapieeffekt von Mavacamten im Vergleich zur zVT in der Reduktion der Symptomatik, wodurch ein wesentlicher Anteil der Patient:innen unter Mavacamten eine Verbesserung der NYHA-Klasse oder gar ein vollständiges Ansprechen erreichen konnte.
- Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

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

Vor dem Hintergrund einer stark eingeschränkten **körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit** der Patient:innen im Anwendungsgebiet HOCM lässt sich folgende Bewertung festhalten: Aus den gezeigten Vorteilen von Mavacamten im Vergleich zur zVT im klinischen Ansprechen, der maximalen Belastungszeit sowie dem Belastungsempfinden, die mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte untermauert werden konnten, stellt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Daraus ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT.

HOCM-spezifische und allgemeine Symptomatik

Der progrediente Krankheitsverlauf der HOCM ist insbesondere durch Leitsymptome wie Kurzatmigkeit, kardiovaskuläre Symptome und Fatigue gekennzeichnet [4, 5]. Die Ausprägung sowohl der HOCM-spezifischen als auch der allgemeinen Symptomatik wurde in der Studie EXPLORER-HCM durch den für HCM-Patient:innen speziell entwickelten Symptomfragebogen HCMSQ als auch mittels PGI-C bzw. PGI-S gemessen.

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

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

Fazit zur HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik

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

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

Allgemeiner Gesundheitszustand

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten im Vergleich zur zVT bei allen drei KCCQ-Summenscores ist aus klinischer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant. Die HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, bei der die Patient:innen aufgrund der ausgeprägten und variablen Symptomatik unter starken Einschränkungen im alltäglichen Leben und unter psychischen Problemen leiden, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken

[4-6, 12]. Die beobachteten sehr starken Effekte zugunsten von Mavacamten im Vergleich zur zVT für alle drei KCCQ-Summenscores sind somit als großer therapeutischer Nutzen für HOCM-Patienten:innen zu werten.

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

Verträglichkeit

Unter Berücksichtigung der in beiden Studienarmen vorgesehenen HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen zeigte Mavacamten ein gutes Verträglichkeitsprofil. So konnten in der Studie EXPLORER-HCM in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse (UE), d. h. schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI und UE von klinischem Interesse, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch auf Ebene der SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Subgruppenanalysen

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie EXPLORER-HCM entspricht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet [35]. Alle Studienteilnehmer:innen wurden im Vereinigten Königreich, in Europa, Israel oder in den USA rekrutiert und behandelt. Die Behandlung der HOCM erfolgte insbesondere mit Arzneimitteln, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen.

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

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

vorsieht [35]. Dabei entfällt die in der EXPLORER-HCM durchgeführte Messung der PK von Mavacamten.

Im Zuge dessen hat das Komitee für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) der EMA zudem einen intensiven Vergleich beider Dosierungsschemata hinsichtlich ihrer Wirksamkeit angestellt. Als Quintessenz seiner Untersuchung stellte das CHMP abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden kann [3].

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

Darüber hinaus wurde während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt. Die Fachinformation empfiehlt für diese Patient:innen eine Startdosis von 2,5 mg Mavacamten einmal täglich und eine maximale Dosis von 5 mg einmal täglich [35]. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patient:innen im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patient:innen im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext [36, 37].

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

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

- Die Patient:innen profitierten bedeutsam in Form einer Verbesserung ihrer körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinisch relevantem Ausmaß.
- Zudem konnte eine deutliche Reduktion des LVOT-Gradienten erreicht werden. Zusammen mit den Ergebnissen der ergänzenden klinischen Endpunkte lässt dies den Schluss auf eine potenziell strukturelle Verbesserung des Myokards durch Mavacamten zu, was ebenfalls weit über die Wirksamkeit der zVT hinaus geht.
- Die deutliche Überlegenheit von Mavacamten konnte durch subjektive und objektive Endpunkte aus der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung gleichermaßen untermauert werden: Der Endpunkt pVO_2 , der den Goldstandard zur Messung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit in klinischen Studien darstellt, der maximalen Belastungszeit sowie dem patientenberichteten Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg.
- Es zeigte sich eine ausgeprägte und bislang nicht erreichte Reduktion der Symptomlast für HOCM-Patient:innen. So wurde mit verschiedenen validierten Fragebögen wie dem HCMSQ, dem PGI-S und dem PGI-C sowohl der Therapieeffekt auf die HOCM-spezifische als auch auf die allgemeine Symptomatik nachgewiesen.
- Aus klinischer Perspektive konnte der deutliche Rückgang der Symptomatik mit der starken und statistisch signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse als objektive Beurteilung des Patienten dargelegt werden.
- Zudem erreichten 27,4 % der Patienten unter Mavacamten sogar eine Beseitigung der Diagnosekriterien der HOCM gemessen anhand des Endpunkts vollständiges Ansprechen.
- Der allgemeine Gesundheitszustand der HOCM-Patienten konnte auf Grundlage der EQ-5D-5L VAS in bislang nicht erreichtem Ausmaß verbessert werden.
- Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des KCCQ, zeigte zusätzlich die umfassende Erleichterung hinsichtlich der starken physischen und psychischen Einschränkungen einhergehend mit einer HOCM.
- Die Gesamtschau der patientenberichteten Endpunkte in Kombination mit dem Ergebnis des Endpunkts pVO_2 erfüllen die Kriterien der EMA für einen klinisch relevanten Therapieeffekt [29].
- Die überlegene Wirksamkeit von Mavacamten geht mit einem guten Verträglichkeitsprofil einher, was in der Studie EXPLORER-HCM trotz zusätzlicher Gabe von Mavacamten zu einer HOCM-Begleittherapie im Behandlungsarm gezeigt werden konnte. Es ergaben sich im Vergleich zum zVT-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

Zusammenfassend ergibt sich für Mavacamten eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der sich in einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, einer Abschwächung der HOCM-spezifischen und allgemeinen Symptomatik, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit insgesamt einer für die Patient:innen spürbaren Verbesserung der HOCM-Erkrankung äußert. Weiter konnte das konsistente Gesamtbild der ergänzenden klinischen Endpunkte dahingehend eingeordnet werden, dass Mavacamten strukturelle Verbesserungen am Myokard der HOCM-Patient:innen bewirken kann.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer HOCM (NYHA, Klasse II–III)	Beträchtlich bis erheblich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
HOCM = Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA = <i>New York Heart Association</i>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV -Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (Beratungsanforderung 2021-B-179).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, Seggewiß H (2019): Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*; 116(4):47-53.
7. Maron BJ (2018): Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 379(7):655-68.
8. Roberts R, Sigwart U (2005): Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*; 112(2):293-6.
9. 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.
10. 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.
11. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*; 121(7):749-70.
12. 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.

13. Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, Saberi S, Brookes E, Reaney M (2020): Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):102.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Papadakis M, Basu J, Sharma S (2020): Mavacamten: treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*; 396(10253):736-7.
18. 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.
19. 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)
20. 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.
21. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM (2015): A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*; 3(11):896-905.
22. 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>.
23. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. (2021): Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 78(25):2518-32.
24. 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.
25. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2011): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV -Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (Beratungsanforderung 2021-B-349).
27. Friedmann Bette B (2011): Spiroergometrie in der Sportmedizin. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; Jahrgang 62, Nr.1
28. 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.
29. 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.
30. Malek LA, Chojnowska L, Klopotoski M, Maczynska R, Demkow M, Witkowski A, et al. (2008): Long term exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation. Eur J Heart Fail; 10(11):1123-6.
31. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al. (2010): Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. Circulation; 122(16):1562-9.
32. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H (2007): One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. Clin Res Cardiol; 96(12):864-73.
33. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. (2015): Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Heart Fail; 8(6):1022-31.
34. Masri A, Pierson LM, Smedira NG, Agarwal S, Lytle BW, Naji P, et al. (2015): Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. Am Heart J; 169(5):684-92 e1.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. 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.
37. 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.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
39. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. (2020): Supplementary appendix Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 396(10253):759-69.

40. MyoKardia Inc (2020): Clinical Study Report: A Randomized, Double blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK_461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.
41. Bayonas-Ruiz A, Munoz-Franco FM, Ferrer V, Perez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tome-Esteban MT, et al. (2021): Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*; 10(11)
42. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. (2010): Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*; 122(2):191-225.
43. Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Peters K, Roskamm H (1997): Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J*; 134(1):20-6.
44. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, et al. (2004): Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 126(3):816-24.
45. Glaab T. SO, Fritsch J. (2020): Spiroergometrie kompakt - Physiologie, Durchführung und Auswertung *Pneumologie* 74:88-102.
46. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. (2018): Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*; 20(1):3-15.
47. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. (2012): Modest increase in peak VO₂ 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.
48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 42(36):3599-726.
49. Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, Caleshu C, Pavlovic A, Homburger J, et al. (2015): Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. *JACC Heart Fail*; 3(5):408-18.
50. American Thoracic Society (ATS), American College of Chest Physicians (ACCP) (2003): ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*; 167(2):211-77.
51. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R (2017): Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*; 70(13):1618-36.
52. 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.
53. 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.
54. Tompkins JDV, Day SM, Jacoby DL, Colan SD, Olivotto I, Ashley EA, et al. (2018): Abstract 14251: Peak Oxygen Consumption is an Independent Predictor of Survival and Outcomes in Obstructive and Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)

- Patients: Results From the International Sarcomeric Human Cardiomyopathies Registry (SHaRe). *Circulation* 138:A14251
55. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, Murday A, Brecker SJ, Hamid MS, et al. (2002): Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J*; 23(20):1617-24.
 56. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ (2007): Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*; 83(985):675-82.
 57. Olivetto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, Blair C, Coppini R, Myers J, et al. (2016): Novel Approach Targeting the Complex Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Impact of Late Sodium Current Inhibition on Exercise Capacity in Subjects with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) Trial. *Circ Heart Fail*; 9(3):e002764.
 58. MyoKardia Inc (2018): Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) and Exercise Electrocardiogram (ECG), Site Instruction Manual MYK-461-005 Explorer-HCM.
 59. Borg G (1998): Borg's Perceived Exertion and Pain Scales, Chapter 3,5 and 6. . Champaign, IL-Human Kinetics.
 60. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. (2013): Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*; 128(8):873-934.
 61. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD (2016): Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*; 4(8):607-16.
 62. Meyer F.J. BMM, Buschmann H.C., Ewert R., Friedmann-Bette B., Ochmann U., Petermann W., Preisser A.M., Rohde D., Rühle K.H., Sorichter S., Stähler G., Westhoff M., Worth H. (2013): Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 67:16-34.
 63. 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-3auf1-vers3.pdf>.
 64. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H (2002): Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation*; 106(4):454-9.
 65. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Schaufelberger M, Ostman-Smith I (2019): Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open Heart*; 6(1):e000963.
 66. Ledieu N, Larnier L, Auffret V, Marie C, Fargeau D, Donal E, et al. (2020): Prognostic value of the 12-lead surface electrocardiogram in sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: data from the REMY French register. *Europace*; 22(1):139-48.
 67. Liu Q, Li D, Berger AE, Johns RA, Gao L (2017): Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Sci Rep*; 7(1):11957.
 68. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M (2013): Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*; 113(1):147-55.

69. Eston RG, Williams JG (1988): Reliability of ratings of perceived effort regulation of exercise intensity. *Br J Sports Med*; 22(4):153-5.
70. Ceci R, Hassmen P (1991): Self-monitored exercise at three different RPE intensities in treadmill vs field running. *Med Sci Sports Exerc*; 23(6):732-8.
71. Dunbar CC, Robertson RJ, Baun R, Blandin MF, Metz K, Burdett R, et al. (1992): The validity of regulating exercise intensity by ratings of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*; 24(1):94-9.
72. Bristol-Myers Squibb (2022): New Market Access Statistical Analysis Plan - A randomized, double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with symptomatic obstructive hypertrophic Cardiomyopathy
73. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Zugriff: 09.05.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
74. Reaney M, Addepalli P, Allen V, Spertus JA, Dolan C, Sehnert AJ, et al. (2022): Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. *Pharmacoecon Open*; 6(4):575-86.
75. Reaney M., Allen V., Sehnert A.J., Fang L., Hagège A.A., Naidu S.S., Olivotto L. (2021): Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ): A New Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose). [Zugriff: 01.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf.
79. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG (2005): The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*; 7(2):243-51.
80. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ (2010): A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes*; 8:13.
81. Boczor S, Daubmann A, Eisele M, Blozik E, Scherer M (2019): Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L. *BMC Public Health*; 19(1):1464.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 13.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfOWirkstoff: Tafamidis (Vyndaqel®). [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf.
86. Food and Drug Administration (FDA) (2016): Medical Device Development Tool (MDDT), Qualification Decision Summary for Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/108301/download>.
87. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA (2000): Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 35(5):1245-55.
88. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. (2005): Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*; 150(4):707-15.
89. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. (2012): Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am Heart J*; 163(1):88-94 e3.
90. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV (2020): Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*; 76(20):2379-90.
91. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K (2004): Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*; 7(2):235-42.
92. MyoKardia Inc (2020): Stastical Analysis Plan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy
93. Chang IM, Gelman R, Pagano M (1982): Corrected group prognostic curves and summary statistics. *J Chronic Dis*; 35(8):669-74.
94. Makuch RW (1982): Adjusted survival curve estimation using covariates. *J Chronic Dis*; 35(6):437-43.

95. Gail MH, Byar DP (1986): Variance Calculations for Direct Adjusted Survival Curves, with Applications to Testing for No Treatment Effect. *Biometrical Journal*; 28(5):587-99.
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG - Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 28.03.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
97. MyoKardia Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT03470545). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470545>
98. MyoKardia Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - EU-CTR (2017-002530-23). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23
99. MyoKardia Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT03470545). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470545>
100. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, et al. (2021): Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 397(10293):2467-75.
101. Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP (2022): Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ*; 25(1):51-8.
102. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, et al. (2020): Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*; 13(6):e006853.
103. Nassif M, Fine JT, Dolan C, Reaney M, Addepalli P, Allen VD, et al. (2022): Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*; 10(8):531-9.
104. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. (2021): Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation*; 143(6)
105. Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, Saberi S, Hegde SM, Lakdawala NK, et al. (2023): Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*; 25(2):260-70.
106. Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, et al. (2023): Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption: A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol*; 8(3):240-7.

107. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. (2019): 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*; 140(11):e563-e95.
108. McCullough PA, Kluger AY (2018): Interpreting the Wide Range of NT-proBNP Concentrations in Clinical Decision Making. *J Am Coll Cardiol*; 71(11):1201-3.
109. A. Hagendorff SS, D. Jurisch, A. Tarr, D. Pfeiffer (2015): Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date*
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-74_palbociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
111. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5316/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-762.pdf.
112. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), European Society of Cardiology (ESC) (2021): ESC Pocket Guidelines Version 2021 - Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [Zugriff: 14.05.2023]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/03_2021_pocket_leitlinien_praevention_aktualisiert.pdf.
113. Deutsche Herzstiftung e. V. (2023): Welcher Puls ist normal? [Zugriff: 18.05.2023]. URL: <https://herzstiftung.de/ihre-herzgesundheit/das-herz/welcher-puls-ist-normal>.
114. MyoKardia Inc (2019): Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy
115. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. (2019): Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med*; 170(11):741-8.

Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-90 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten

Datenbankname	MEDLINE (MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2023	
Zeitsegment	1946 bis 22.05.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	mavacamten.mp.	122
2	camzyos.mp.	3
3	MYK-461.mp.	81
4	MYK461.mp.	1
5	„MYK 461“.mp.	81
6	BMS-986427.mp.	0
7	BMS986427.mp.	0
8	„BMS 986427“.mp.	0
9	SAR-439152.mp.	0
10	SAR439152.mp.	0
11	„SAR 439152“.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	137
13	randomized controlled trial.pt.	593.202
14	randomized.mp.	1.016.822
15	placebo.mp	246.096
16	13 or 14 or 15	1.086.498
17	12 and 16	24
RCT = randomisiert kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2023	
Zeitsegment	1974 bis 22.05.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mavacamten/	308
2	mavacamten.mp.	330
3	camzyos.mp.	5
4	MYK-461.mp.	65
5	MYK461.mp.	5
6	„MYK 461“.mp.	65
7	BMS-986427.mp.	0
8	BMS986427.mp.	0
9	„BMS 986427“.mp.	0
10	SAR-439152.mp.	1
11	SAR439152.mp.	0
12	„SAR 439152“.mp.	1
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	341
14	Random*.tw.	1.966.735
14	Placebo*.mp.	523.387
15	Double-blind*.tw.	245.226
16	24 or 25 or 26	2.243.695
17	13 and 16	81
RCT = randomisiert kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)		

Tabelle 4-92 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Datenbank nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mavacamten

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2023	
Zeitsegment	bis April 2023 (keine Einschränkung verwendet)	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	mavacamten.mp.	52

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2023	
Zeitsegment	bis April 2023 (keine Einschränkung verwendet)	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
2	camzyos.mp.	0
3	MYK-461.mp.	8
4	MYK461.mp.	1
5	„MYK 461“.mp.	8
6	BMS-986427.mp.	0
7	BMS986427.mp.	0
8	„BMS 986427“.mp.	0
9	SAR-439152.mp.	0
10	SAR439152.mp.	0
11	“SAR 439152”.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	54

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-93 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClincialTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.05.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	mavacamten OR camzyos OR MYK-461 OR MYK461 OR “MYK 461” OR BMS-986427 OR BMS986427 OR “BMS 986427” OR SAR-439152 OR SAR439152 OR “SAR 439152” [OTHER TERMS]
Treffer	19

Tabelle 4-94 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	24.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie 1	mavacamten OR camzyos OR MYK461 OR MYK-461 OR “MYK 461” OR BMS986427 OR BMS-986427 OR “BMS 986427” OR SAR439152 OR SAR-439152 OR “SAR 439152”
Treffer	20

Tabelle 4-95 (Anhang): Suche in Studienregistern in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	mavacamten OR camyzos OR "MYK-461" OR "MYK 461" OR "MYK461" OR "BMS-986427" OR "BMS 986427" OR "BMS986427" OR "SAR-439152" OR "SAR 439152" OR "SAR439152"
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Pysz P., Rajtar-Salwa R., Smolka G., Olivotto I., Wojakowski W., Petkow-Dimitrow P. (2021): Mavacamten - a new disease-specific option for pharmacological treatment of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. <i>Kardiol Pol</i> ; 79(9):949-54	A8

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	MyoKardia, Inc (2014): MYK-461-001 - Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Patient Volunteers With Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT02329184). Stand des Eintrags: 14.09.2016. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02329184	A5
2	MyoKardia, Inc (2015): MYK-461-002 - Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02356289). Stand des Eintrags: 23.09.2015. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02356289	A1
3	MyoKardia, Inc (2015): MYK461-003 - A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MYK-461 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02480296). Stand des Eintrags: 22.03.2017. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02480296	A1
4	MyoKardia, Inc (2016): MYK-461-004 - A Phase 2 Open-label Pilot Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction - ClinicalTrials.gov (NCT02842242). Stand des Eintrags: 08.06.2021. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02842242	A5
5	MyoKardia, Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT03470545). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470545	Einschluss (EXPLORER-HCM)

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
6	MyoKardia, Inc (2018): MYK-461-006 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Concentration-guided, Exploratory Study of Mavacameten in Patients With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (nHCM) and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction - ClinicalTrials.gov (NCT03442764). Stand des Eintrags: 09.08.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03442764	A1
7	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-008 - An Open-Label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER) - ClinicalTrials.gov (NCT03496168). Stand des Eintrags: 14.06.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03496168	A5
8	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-003 - A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) - ClinicalTrials.gov (NCT03723655). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03723655	A3
9	Bristol-Myers Squibb (2020): CV027-006 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04349072). Stand des Eintrags: 19.05.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04349072	A6
10	Bristol-Myers Squibb (2021): CV027-005 - An Exploratory, Open-label, Proof-of-concept, Phase 2a Study of Mavacamten (MYK-461) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Chronic Elevation of Cardiac Biomarkers - ClinicalTrials.gov (NCT04766892). Stand des Eintrags: 27.03.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04766892	A1
11	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-004 - A Phase 3, Open-label, Single Arm, Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT05414175). Stand des Eintrags: 26.04.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05414175	A5
12	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-031 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT05582395). Stand des Eintrags: 23.05.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05582395	A1
13	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-070 - Bioequivalence Study of a Single Dose of 15-mg Mavacamten Capsule Versus a Single Dose of 3 x 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants - ClinicalTrials.gov 8(NCT05362045). Stand des Eintrags: 21.11.2022. [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	294.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05362045	
14	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-1052 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Three-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 5 mg Mavacamten Capsule 1 and 5 × 1 mg Mavacamten Capsule 2 to 5 mg Mavacamten Capsule 2 in Healthy Participants - ClinicalTrials.gov (NCT05658146). Stand des Eintrags: 20.12.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05658146	A1
15	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-043 - An Open-label Study to Evaluate the Effect of Activated Charcoal With Sorbitol on the Pharmacokinetics of Mavacamten in Healthy Participants - ClinicalTrials.gov (NCT05320094). Stand des Eintrags: 08.11.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05320094	A1
16	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-012 - Deliver Insights in Hypertrophic Cardiomyopathy and Observational Outcomes in Real World: United States Prospective Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT05489705). Stand des Eintrags: 28.02.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05489705	A5
17	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1090 - An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 1 × 15-mg Mavacamten Capsule to 3 × 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants - ClinicalTrials.gov (NCT05719805). Stand des Eintrags: 09.02.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05719805	A1
18	LianBio Llc (2021): LB2001-301 - A Phase III, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Study With A Long-term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalTrials.gov (NCT05174416). Stand des Eintrags: 29.12.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05174416	A8
19	LianBio Llc (2021): LB2001-101 - An Open-Label, Parallel-Group, Single-Center Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Mavacamten in Healthy Adult Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT05135871). Stand des Eintrags: 29.07.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05135871	A1
EU Clinical Trials Register		
20	MyoKardia, Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - EU-CTR (2017-002530-23). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23	Einschluss (EXPLORER-HCM)
21	MyoKardia, Inc (2019): MYK-461-007 - A Long-term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-	A3

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) - EU-CTR (2018-004039-64). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004039-64	
22	Myokardia, Inc (2022): CV027-031 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - EU-CTR (2021-005329-26). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005329-26	A1
WHO ICTRP		
23	MyoKardia, Inc (2014): MYK-461-001 - Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Patient Volunteers With Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT02329184). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02329184	A5
24	MyoKardia, Inc (2015): MYK461-003 - A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MYK-461 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02480296). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480296	A1
25	MyoKardia, Inc (2015): MYK-461-002 - Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02356289). Stand des Eintrags: 06.10.2015. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356289	A1
26	MyoKardia, Inc (2016): MYK-461-004 - A Phase 2 Open-label Pilot Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction - WHO ICTRP (NCT02842242). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842242	A5
27	MyoKardia, Inc (2018): MYK-461-005 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT03470545). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470545	Einschluss (EXPLORER-HCM)
28	MyoKardia, Inc (2018): MYK-461-006 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Concentration-guided, Exploratory Study of Mavacamten in Patients With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (nHCM) and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction - WHO ICTRP (NCT03442764). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03442764	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
29	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-003 - A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) - WHO ICTRP (NCT03723655). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723655	A3
30	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-008 - An Open-Label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER) - WHO ICTRP (NCT03496168). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03496168	A5
31	Bristol-Myers Squibb (2020): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy - WHO ICTRP (NCT04349072). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349072	A6
32	Bristol-Myers Squibb (2021): CV027-005 - An Exploratory, Open-label, Proof-of-concept, Phase 2a Study of Mavacamten (MYK-461) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Chronic Elevation of Cardiac Biomarkers - WHO ICTRP (NCT04766892). Stand des Eintrags: 3 April 2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04766892	A1
33	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-1052 - An Open-label, Randomized, Single-dose, Three-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 5 mg Mavacamten Capsule 1 and 5 × 1 mg Mavacamten Capsule 2 to 5 mg Mavacamten Capsule 2 in Healthy Participants - WHO ICTRP (NCT05658146). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05658146	A1
34	Bristol-Myers Squibb (2022): U1111-1269-8581 2021-005329-26 CV027-031 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT05582395). Stand des Eintrags: 01.05.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582395	A1
35	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-012 - Deliver Insights in Hypertrophic Cardiomyopathy and Observational Outcomes in Real World: United States Prospective Registry Study - WHO ICTRP (NCT05489705). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489705	A5
36	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-004 - A Phase 3, Open-label, Single Arm, Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT05414175). Stand des Eintrags: 08.05.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05414175	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
37	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-070 - Bioequivalence Study of a Single Dose of 15-mg Mavacamten Capsule Versus a Single Dose of 3 x 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants - WHO ICTRP (NCT05362045). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05362045	A1
38	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-043 - An Open-label Study to Evaluate the Effect of Activated Charcoal With Sorbitol on the Pharmacokinetics of Mavacamten in Healthy Participants - WHO ICTRP (NCT05320094). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320094	A1
39	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1090 - An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 1 x 15-mg Mavacamten Capsule to 3 x 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants - WHO ICTRP (NCT05719805). Stand des Eintrags: 01.02.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05719805	A1
40	Florea Victoria (2022): NCT05414175 - A Phase 3, Open-label, Single Arm, Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031220178). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220178	A5
41	LianBio Llc (2021): LB2001-301 - A Phase III, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Study With A Long-term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - WHO ICTRP (NCT05174416). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05174416	A8
42	LianBio Llc (2021): An Open-Label, Parallel-Group, Single-Center Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Mavacamten in Healthy Adult Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT05135871). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05135871	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-HCM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie EXPLORER-HCM war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten mit Placebo hinsichtlich des klinischen Ansprechens bestehend aus der körperlichen Leistungsfähigkeit und klinischen Symptomen bei Patient:innen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III).</p> <p>Die Hypothese war, dass die Behandlung mit Mavacamten der Behandlung mit Placebo bei Patient:innen mit HOCM der NYHA-Klasse II–III hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und klinischer Symptome entsprechend dem definierten primären Endpunkt überlegen ist.</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren wie folgt definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten vs. Placebo auf die Symptomatik und die LVOT-Obstruktion gemessen mittels Doppler-Echokardiographie • Vergleich der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten vs. Placebo auf die körperliche Leistungsfähigkeit, klinischen Symptome und die durch Patient:innen-berichteten Endpunkte (<i>Patient-Reported Outcomes</i>, PRO) • Bewertung der Verträglichkeit von Mavacamten • Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mavacamten <p>Das explorative Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten auf die LVOT-Obstruktion, krankheitsbezogene Biomarker, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsleistung (gemessen durch PRO), Herzrhythmusmuster (gemessen mittels EKG), funktionellen Kapazität (gemessen mittels Accelerometer) und auf die Risiken für einen plötzlich auftretenden Herzstillstand (bewertet durch ein Risikovorhersagemodell für die HCM)</p> <p>Das Ziel der CMR-Substudie war die Bewertung der Wirksamkeit von Mavacamten auf die Herzmasse und Herzstruktur gemessen durch eine kardiale Magnetresonanztomographie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>EXPLORER-HCM ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, international durchgeführte Phase-3-Studie mit Parallel-Gruppen-Design zur Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Mavacamten im Vergleich zu Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), der begleitenden Betablocker-Therapie (ja vs. nein), des verwendeten Ergometers (Laufband vs. Fahrradergometer) und der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein) in zwei Behandlungsarme (Mavacamten vs. Placebo) im Verhältnis 1:1.</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -35 bis Tag 1) • Behandlungsphase (Tag 1, Tag der Randomisierung) bis Woche 30 (EOT) • Nachbeobachtungsphase (Woche 30 (EOT) bis Woche 38 (EOS)). <p>Die Patientengruppen wurden zu Studienbeginn und anschließend alle 2-4 Wochen bis hin zur 30. Woche sowie nach der 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase untersucht (inkl. einem Anruf zu Woche 34).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 5 Änderungen zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 14.07.2017. Die ersten drei Änderungen erfolgten vor Studienbeginn und beinhalteten Rückmeldungen der FDA. Das Screening und der Einschluss der Patient:innen begann unter Amendment 3 vom 21.03.2018. Der erste Patient wurde am 30.06.2018 gescreent.</p> <p>Amendment 1 (09.08.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienziele wurden neu formuliert, um die Konsistenz und Gleichheit der Ziele zu gewährleisten • Die geplante Kaplan-Meier-Analyse für Verträglichkeitsendpunkte wurde durch eine gebräuchlichere Inzidenzanalyse ersetzt, da die Studie nicht für eine Kaplan-Meier-Analyse gepowert war. • Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrradergometer) wurde als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung hinzugefügt. • Lungenerkrankungen, welche die Belastungskapazität oder die systemische arterielle Sauerstoffsättigung begrenzen, wurden als Ausschlusskriterium hinzugefügt, um Patient:innen auszuschließen, deren Belastungskapazität durch eine Lungenerkrankung und nicht durch eine HCM begrenzt wurde. • Kardiovaskulärer Tod, behandlungsbedürftiges Vorhofflimmern, Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen, Herzinsuffizienz (die einer Medikation bedarf), Synkopen und Schlaganfall werden als Verträglichkeitsendpunkte bewertet. • Entfernung der Nennung einer separaten Probenentnahme für Cytochrom P450 (CYP)2C19, da CYP2C19 im pharmakogenetischen Screening beinhaltet ist. • Zusätzliche Durchführung von Schwangerschaftstest an Visiten zu Woche 16 und Woche 20

		<p>Amendment 2 (25.01.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Behandlungszeitraum wurde von 24 Wochen auf 30 Wochen verlängert und alle Endpunkte wurden daran angepasst. • Weitere Möglichkeit zur Dosisanpassung (Erhöhung, Erniedrigung, keine Veränderung) wurde in Woche 14 hinzugefügt (basierend auf den Messungen in Woche 12). • Der primäre Endpunkt wurde modifiziert, sodass einer Veränderung der NYHA-Klasse Rechnung getragen wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ i) Eine Verbesserung von $\geq 1,5$ ml/kg/min der pVO₂; gemessen mittels CPET und ii) eine Reduktion von ≥ 1 NYHA-Klasse nach 30 Wochen Behandlung • Der PGI-S, PGI-C und der <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem (WPAI-SHP)</i> Fragebogen wurden als explorative Endpunkte hinzugefügt, wobei der <i>Canadian Cardiovascular Society Chest Pain Grade Scale</i> entfernt wurde. • Zusätzliche Verträglichkeitsendpunkte wurden spezifiziert • Eine CMR-Substudie für 60-80 Patient:innen, die eine spezielle Einwilligungserklärung abgaben, keinen ICD, Schrittmacher oder ein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Screening hatten, wurde hinzugefügt. Die primären, sekundären und explorativen Endpunkte der Substudie wurden definiert. Neben den übergeordneten Studien-Erhebungen, wurden die Patient:innen der CMR-Substudie an Tag 1 und Woche 30 mittels CMR untersucht. • Ein Kriterium zur Unterbrechung der Studienmedikation wurde hinzugefügt: Wenn das QTcF bei > 500 ms zu einem beliebigen Zeitpunkt lag, wurde die Therapie abgebrochen und ein EKG wurde 2 Wochen später durchgeführt. EKG-basierte Kriterien für eine Fortsetzung der Studie bzw. für einen Studienabbruch wurden spezifiziert. • Klarstellung, dass Blutprobenentnahme zur Analyse explorativer, zirkulierender Biomarker an Tag 1 und Woche 30 gesammelt werden müssen. • Lungenfunktionstest (Spirometrie) vor dem CPET wurde entfernt. <p>Amendment 3 (21.03.2018)</p> <p>Nach den folgenden Änderungen des Studienprotokolls wurde das Screening und die Studie begonnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienpersonal, welches die Sonographie durchführt, durfte für die TTE-Ergebnisse unverblindet sein (d. h. die Messung der LVEF), während das andere Studienpersonal verblindet war, damit die Prüfärzt:innen sofort bei einer LVEF ≤ 30 % informiert werden konnten.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterien, die die Verwendung von Betablockern in Kombination mit Verapamil oder in Kombination mit Diltiazem verbieten, wurden hinzugefügt. • Die Anforderungen für EKG-Triplikate und EKGs nach Einnahme der Studienmedikation wurden aus dem Studienplan entfernt. • Pharmakokinetische Untersuchungen zur Dosisreduktion in der 8. Woche wurden hinzugefügt und pharmakokinetische Untersuchungen an Tag 1 wurden aus dem Studienplan entfernt. • LVEF ≤ 30 % wurde als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (AESI) hinzugefügt; erfordert Meldung an den Sponsor innerhalb von 24 h. • LVEF-Messungen wurden hinzugefügt, damit die Prüf:ärztinnen sofort bei einem LVEF ≤ 30 % informiert werden konnten. • Ungeplante „Scheinvisiten“ für Placebo-Patienten:innen wurden hinzugefügt, um die Studienverblindung aufrechtzuerhalten. <p>Amendment 4 (13.11.2018)</p> <p>Das Studienprotokoll wurde nach Studienbeginn, aber vor Studienentblindung angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach FDA-Rückmeldung bezüglich des primären Endpunkts (09.04.2018) wurde eine zweite Definition des klinischen Ansprechens für den primären Endpunkt hinzugefügt und aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung der pVO₂ um ≥ 1,5 mL/kg/min gemessen mittels CPET und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline oder ○ Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Die Screeningphase wurde von 28 Tage auf 35 Tage verlängert, um potenziell notwendige Testwiederholungen durchführen zu können. Anforderungen für die Testwiederholungen wurden hinzugefügt. • Eine Liste für angemessene kontrazeptive Methoden, basierend auf der <i>Clinical Trial Facilitation Group</i> Leitlinie, wurde für Frauen im gebärfähigen Alter hinzugefügt. Der Warnhinweis, dass Mavacamten möglicherweise die Effektivität der hormonellen Kontrazeptiva reduziert, wurde, basierend auf der MYK-461-010-Studie, entfernt. • Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, so dass Patient:innen mit einem Herzschrittmacher zu Behandlung von Tachykardien in der Vorgeschichte und Impulsgenerator-Wechseln während der Studie erlaubt waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zulässige QTcF-Intervalle zum Zeitpunkt des Screenings wurden von > 480 ms auf > 500 ms erhöht. • Kriterien für eine temporäre Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund von QTcF wurden modifiziert, um die QRS-Länge und Veränderung des QTcF-Werts im Vergleich zu Baseline miteinzubeziehen. Diese Kriterien entsprachen mehr den erwarteten QT-Intervall-Varianzen und den prävalenten Reizleitungsstörungen bei HCM-Patient:innen. • Die Hautpflaster für das kardiale Monitoring (SEEQ) waren beim Hersteller nicht mehr verfügbar, sodass auf ein kontinuierliches Herzmonitoring (Holter) umgestellt werden musste. <p>Amendment 5 (04.10.2019)</p> <p>Das Studienprotokoll wurde nach Studienbeginn, aber vor Studienentblindung angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Empfehlung der FDA (09.08.2019) wurde der KCCQ von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt geändert, • Der sekundäre Endpunkt für die NYHA-Klasse wurde von einem kontinuierlichem zu einem kategorischen Endpunkt geändert, da dieses Vorgehen für eine nichtkontinuierliche Variabel geeigneter ist. • Die Endpunkte für den Anteil der Patient:innen mit einem LVOT-Spitzengradienten nach Belastung < 50 mmHg zu Woche 30 und den Anteil der Patient:innen mit einem LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 wurden von einem sekundären zu einem explorativen Endpunkt geändert. • Veränderung zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline im Risikovorhersagemodell für HCM und Veränderungen zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline im kardialen Troponin I Level (cTN-I) wurden als explorativen Endpunkte hinzugefügt. <p>Länder-spezifische Amendments</p> <p>Nach Amendment 4, wurden Länder-spezifische Änderungen des Studienprotokolls bezüglich der Anforderungen an die Kontrazeptiva, Schwangerschaft und die <i>Washout</i> Zeit der Studienmedikation an die Behörden in Frankreich und Deutschland gesendet.</p> <p>Frankreich-spezifische Änderungen</p> <p>Amendment 4.1F (03.01.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Länge der Kontrazeption nach der letzten Studiendosis wurde von 3 Monate auf 5 Monate erhöht, um potenziell längere Halbwertszeiten von Mavacamten in <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19-Genotypisierung) Patient:innen zu berücksichtigen. • Schwangerschaftstests mittels Urinalysen für Frauen im gebärfähigen Alter wurden zu Woche 14 hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5.1F (18.11.2019)</p> <p>Das Frankreich-spezifische Protokoll wurde erneut geändert, um die in Amendment 5 beschriebenen Änderungen miteinzubeziehen.</p> <p>Deutschland-spezifische Änderungen</p> <p>Amendment 4.1G (03.01.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Länge der Kontrazeption nach der letzten Studiendosis wurde von 3 Monate auf 5 Monate erhöht, um potenziell längere Halbwertszeiten von Mavacamten in <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19 Genotypisierung) Patientinnen zu berücksichtigen. • Die <i>Nachbeobachtungspphase</i> für Patient:innen, die die Behandlung der EXPLORER Studie beendet haben und nicht geeignet waren um an der MYK-461-007 (MAVA-LTE) Studie teilzunehmen oder nicht teilnehmen wollten, wurde von 8 Wochen auf 20 Wochen verlängert. Hierbei sollte die vollständige Elimination von Mavacamten (d. h. 5 x Halbwertszeit), insbesondere bei <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19 Genotypisierung) Patient:innen sichergestellt werden. <p>Amendment 5.1G (02.01.2020)</p> <p>Das Deutschland-spezifische Protokoll wurde erneut geändert, um die in Amendment 5 beschriebenen Änderungen miteinzubeziehen. Zusätzlich wurde die CYP2C19-Genotypisierung von in Deutschland eingeschlossenen Patient:innen abgeschlossen, wobei keine Patient:innen als „langsame Metabolisierer“ identifiziert werden konnten. Basierend auf einer Mavacamten Halbwertszeit von Patient:innen mit einem CYP2C19-Genotyp, die „normale Metabolisierer“ sind (6–9 Tage), wurde die <i>Nachbeobachtungspphase</i> wieder auf 8 Wochen festgelegt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Sämtliche der nachfolgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit und Bereitschaft der Patient:innen, sich an die Studienabläufe zu halten, die Risiken der Studie zu kennen und eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen 2. Mindestens 18 Jahre alt in der Screeningphase 3. Körpergewicht > 45 kg in der Screeningphase 4. Adäquate Schallfenster für eine TTE 5. Diagnose einer HOCM gemäß den geltenden ACC/AHA und ESC-Leitlinien, d. h. die Erfüllung der nachfolgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. unerklärte LV-Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen (z. B. Hypertonie, Aortenklappenstenose) und systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen LV Wanddicke

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese), interpretiert durch das zentrale Echokardiographie-Labor</p> <p>b. LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg während der Screeningphase, bestimmt durch eine Echokardiographie im Ruhezustand, nach Valsalva-Manöver, oder nach körperlicher Belastung (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor).</p> <p>6. Mittels TTE im Ruhezustand in der Screeningphase dokumentierte LVEF ≥ 55 % (Echokardiographie-Zentrallabor).</p> <p>7. LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg bei TTE zum Screening (zentrales Echokardiographie-Labor)</p> <p>8. Symptome der NHYA-Klasse II oder III in der Screeningphase.</p> <p>9. Sauerstoffsättigung im Ruhezustand ≥ 90 % in der Screeningphase</p> <p>10. Fähigkeit, die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung im aufrechten Zustand durchzuführen sowie das Vorhandensein eines respiratorischen Quotienten (RER) ≥ 1,0 in der Screeningphase; Lag der RER zwischen 0,91-1,0, können die Patient:innen nur eingeschlossen werden, wenn sie laut zentralem CPET-Labor die maximale individuelle Belastung erreicht haben (die einzigen erlaubten Gründe für eine nicht ausbelastete Durchführung des Tests sind</p> <p>a. ein Absinken des systolischen Blutdrucks oder</p> <p>b. eine schwere Angina laut CPET Labor Handbuch</p> <p>11. Frauen dürfen nicht schwanger sein oder stillen und, falls sexuell aktiv, müssen sie eine der nachfolgenden Empfängnisverhütungsmethoden ab dem Screeningtag bis 3 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparates verwenden:</p> <p>c. Kombinierte (Estrogen- und Gestagen-enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva zur Ovulationshemmung oder nur Gestagen- enthaltende Kontrazeptiva zur Ovulationshemmung, die oral, implantiert oder injiziert werden können.</p> <p>d. Intrauterinpressare</p> <p>e. Intrauterines System</p> <p>f. Bilateraler Eileiterverschluss</p> <p>g. Frauen, die seit 6 Monate chirurgisch steril oder 1 Jahr postmenopausal sind. Permanente Sterilisation beinhaltet eine Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie, bilaterale Salpingektomie und/ oder ein bilateraler Eileiterverschluss mindestens 6 Monate vor dem Screening. Frauen sind postmenopausal, wenn sie für mindestens 1 Jahr oder länger nach Einstellung aller hormonellen Behandlungen eine ausbleibende Regelblutung aufweisen und das Follikel-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stimulierende Hormonlevel im postmenopausalen Referenzbereich liegt.</p> <p>Männer müssen ebenfalls eine Empfängnisverhütung verwenden (z. B. Kondome oder Vasektomie).</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patient:innen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorausgegangene Teilnahme an einer klinischen Studie mit Mavacamten. 2. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen einen Inhaltsstoff der Mavacamten Formulierung. 3. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, bei der die Patient:innen ein Prüfpräparat bekommen haben (oder ein Medizinprodukt verwendet haben) und dieses die letzten 30 Tage vor dem Screening oder mindestens 5-mal der jeweiligen Eliminationshalbwertszeit verwendet haben (abhängig, welche Bedingung länger war). 4. Bekannte Infiltrations- oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursacht, welche einer HOCM ähnelt. z. B.: Morbus Fabry, Amyloidose oder Noonan-Syndrom mit LV-Hypertrophie. 5. Bekannte medizinische Vorerkrankungen, die zum Ausschluss eines in aufrechter Position durchgeführten körperlichen Stresstests führen. 6. Patient:innen, die in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings Synkopen erlitten haben oder ventrikuläre Tachyarrhythmien nach körperlicher Belastung zeigten. 7. Patient:innen, die nach einem plötzlichen Herzstillstand wiederbelebt wurden, ein angemessenes Auslösen eines ICD oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmie in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings hatten (Ausnahme: eine Herzschrittmachertherapie zur Behandlung einer Tachykardie war erlaubt). 8. Paroxysmales, intermittierendes Vorhofflimmern, das laut der Prüfärzt:innen zum Zeitpunkt des Screenings bestand. 9. Persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern ohne Antikoagulation in den letzten 4 Wochen vor dem Zeitpunkt des Screenings und/ oder nicht-adäquate Frequenzkontrolle (Ausnahme: Patient:innen mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit Antikoagulation und adäquater Frequenzkontrolle sind erlaubt.) 10. Patient:innen, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Behandlung mit Disopyramid oder Ranolazin erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Patient:innen, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine geplante Kombination aus Betablockern und Verapamil oder eine Kombination aus Betablockern und Diltiazem erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war.</p> <p>12. Patient:innen mit einer Medikation von Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Dosisanpassung erhielten oder für die eine Dosisanpassung während der Studie geplant war.</p> <p>13. Patient:innen mit einer erfolgreich durchgeführten invasiven Septumreduktion (chirurgische Myektomie oder TASH) in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings oder eine geplante Behandlung während der Studie (Ausnahme: Patient:innen mit einer Myektomie oder TASH mehr als 6 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings können eingeschlossen werden, wenn die Einschlusskriterien für den LVOT-Gradienten erfüllt sind).</p> <p>14. Patient:innen mit einem ICD oder einem Austausch des Pulsgenerators in den letzten 2 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings, oder einem geplanten Austausch des ICD während der Studie (notwendiger Wechsel des Pulsgenerators ist erlaubt.)</p> <p>15. Patient:innen mit einem QT-Intervall mit Friderica Korrektur (QTcF) > 500 ms zum Zeitpunkt des Screenings oder EKG-Abnormalitäten, die Prüfärzt:innen als Sicherheitsrisiko einstuft (z. B. atrioventrikulärer Block 2. Grades).</p> <p>16. Bekannte obstruktive koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder bekannter Myokardinfarkt.</p> <p>17. Bekannte moderate oder (laut Prüfärzt:in) schwere Aortenklappenstenose zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>18. Patient:innen mit akuter oder schwerwiegender Begleiterkrankung (z. B. schwere Infektion oder hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Dysfunktion), die nach Ansicht der/des Prüfärzt:in zum vorzeitigen Abbruch der oder zur Fehlinterpretation der Effektivität und Sicherheit während der Studie führen würde.</p> <p>19. Patient:innen mit einer Lungenerkrankung, die die körperliche Belastung oder die systemische arterielle Sauerstoffsättigung limitiert.</p> <p>20. Bekannte maligne Erkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings. Ausnahmen:</p> <p>a. Patient:innen, die erfolgreich gegen ein nicht-metastasierendes Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder des Basalzellkarzinoms oder adäquat gegen ein Zervixkarzinom <i>in situ</i> oder duktales Karzinom <i>in situ</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt wurden, können die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>b. Patient:innen mit anderen malignen Erkrankungen, die mehr als 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings krebsfrei waren, können in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>21. Patient:innen mit Sicherheitslaborparametern (Labor, Hämatologie, Koagulation, Urinanalyse) außerhalb der Norm (laut Referenzbereich des Zentrallabors) zum Zeitpunkt des Screenings. Patient:innen mit Werten außerhalb der Norm konnten unter folgenden Bedingungen in die Studie eingeschlossen werden:</p> <p>a. Die Abweichung der Sicherheitslaborparameter vom Referenzbereich ist laut Prüfärzt:innen klinisch nicht relevant.</p> <p>b. Bei einer Abweichung des Alanin-Aminotransferase- oder des Aspartat-Aminotransferase- Ergebnisses, muss der Wert < 3 x die obere Grenze des Referenzbereichs erreichen.</p> <p>c. Die der Körpergröße angepasste geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$</p> <p>22. Patient:innen mit positivem serologischem Test auf das Humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis-C-Virus oder Hepatitis-B-Virus zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>23. Klinisch signifikante Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht der Prüfärzt:innen ein Sicherheitsrisiko darstellen oder mit der Studiauswertung, dem Studienablauf oder der Studienvollendung interferieren könnten.</p> <p>24. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings oder in den letzten 14 Tagen davor eine verbotene Medikation wie einen CYP2C19 Inhibitor (z. B. Omeprazol, Esomeprazol), einen starken CYP3A4 Inhibitor oder Johanniskraut einnahmen. Alternativen wie Pantoprazol sind erlaubt und müssen mit dem Klinischen Monitor abgesprochen werden.</p> <p>25. Vorausgegangene Therapien mit kardiotoxischen Medikamenten wie Doxorubicin o. Ä.</p> <p>26. Unfähigkeit sich an die Studienanforderungen zu halten, inklusive der Anzahl der erforderlichen Visiten.</p> <p>27. Verwandte 1. Grades des Personals des Standorts der klinischen Studie, in die Studie involvierter Vendoren, oder des Sponsors der Studie.</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien der CMR-Substudie</p> <p>Studienteilnehmer:innen mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EXPLORER-HCM erfüllen. Um an der CRM-Substudie teilnehmen zu können durften die Studienteilnehmer:innen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. keinen ICD oder Schrittmacher und 2. kein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Screenings <p>aufweisen (Studienteilnehmer:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings unter Vorhofflimmern litten, wurden gebeten zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb eines Monats wiederzukommen, wenn die Studienteilnehmer:innen zu diesem Zeitpunkt immer noch unter Vorhofflimmern litten, wurden sie von der CRM-Substudie ausgeschlossen).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, international an 68 Studienzentren durchgeführte Studie: 31 Studienzentren in der Europäischen Union (EU), 29 Studienzentren in den USA, 6 Studienzentren in Israel und 2 Studienzentren im Vereinigten Königreich (UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mavacamten (2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg, einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen 2. Placebo (einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüffärzt:innen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war definiert als klinisches Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><i>und/oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach körperlicher Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der pVO₂, zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der HOCM-spezifischen Symptomatik gemäß HCMSQ-SoB (Kurzatmigkeit) zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Verträglichkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (Tod, Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung (kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursache) • Auftreten von Herzinsuffizienz Ereignissen (beinhaltet Hospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz und Notaufnahme/ambulante Behandlung der Herzinsuffizienz) • Auftreten von Vorhofflimmern/Vorhofflattern (nach dem Screening) • ICD und Auftreten eines wiederbelebten Herzstillstands • Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien (beinhaltet Kammertachykardie, Kammerflimmern und Torsades de Points) • Auftreten von Synkopen und Anfällen • Häufigkeit und Schweregrad von Behandlungs-bezogenen unerwünschten Ereignissen (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE), Therapiebezogene schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (<i>serious adverse event</i>, SAE) und Unregelmäßigkeiten in Laborparameter (inklusive Verlauf von NT-proBNP) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg zu Woche 30 erreichen • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 erreichen • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit jeglicher Abnahme des LVOT-Spitzengradienten zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil an Studienteilnehmer:innen die ein komplettes klinisches Ansprechen (NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradienten-Varianten: in Ruhe, Valsalva und nach Belastung) zu Woche 30 erreichen • Veränderung der kardiopulmonalen Funktion, gemessen kardiopulmonärer Belastungsuntersuchung, zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der echokardiographischen Parameter der Herzstruktur (z. B. LV-Wanddicke, Größe und Volumen der Herzkammern) und Herzfunktion (systolische und diastolische Parameter) zu Woche 30 gegenüber Baseline • Konzentrationsveränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der nachfolgenden PROs zu Woche 30 gegenüber Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ5-5D-5L Scores

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung, gemäß <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-SHP)</i> Fragebogen ○ Schweregrad der Symptome gemäß PGI-S- und PGI-C-Scores ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ-TSS und OSS ○ HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ-Summscore und der 2 Domänen Fatigue und Kardiovaskuläre Symptome • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit klinisch relevanten Veränderungen der KCCQ-Scores • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit klinischen relevanten Veränderungen der HCMSQ-Scores • Veränderung der täglichen Schrittzahl und anderer Parameter mittels des Accelerometers gemessener Parameter zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des HCM-Risikovorhersagemodells von Baseline zu Woche 30 • Veränderung des hochsensitiven Troponin-I-(hsTN-I-)Levels zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><u>Die Parameter zur Bestimmung der kardiopulmonalen Funktion umfasste unter anderem folgende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peak Atemäquivalent für CO₂ (<i>Peak Ventilation (VE)/ Kohlendioxidabgabe (VCO₂)</i>) • Anstieg VE/VCO₂ (<i>VE/VCO₂-Slope</i>) • <i>Circulatory Power</i> (Sauerstoffaufnahme (VO₂) * systolischer Blutdruck (syst. RR)) • <i>Ventilatory power</i> (<i>VE/VCO₂-Slope/ Peak syst. RR</i>) • <i>Peak workload</i> • Respiratorischer Quotient Rate (RER) • % vorhergesagte Peak Sauerstoffaufnahme (VO₂) <p><u>ECHO-Parameter waren unter anderem folgende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ○ Linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung (LVFS) ○ Linksventrikuläres Schlagvolumen (LVSV) ○ Linksventrikuläres Herzzeitvolumen (LVCO) • Diastolische Funktion <ul style="list-style-type: none"> ○ e' (lateral, septal, Durchschnitt) ○ E/e' (lateral, septal, Durchschnitt) ○ E/A-Quotient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Strukturparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Interventrikuläre Septendicke (IVS) ○ Hintere Wanddicke ○ Maximale LV-Wanddicke ○ LVOT-Gradient (im Ruhezustand, unter Valsalva-Manöver, nach körperlicher Belastung) ○ LV enddiastolisches Volumen ○ LV enddiastolischer Volumenindex ○ LV endsystolisches Volumen ○ LV endsystolischer Volumenindex ○ Linkes Vorhofvolumen ○ LV-Volumenindex (LAVI) ○ LV-Massenindex • Andere <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorhandene systolische Vorwärtsbewegung (SAM) der Mitralklappe ○ Vorhandene Mitralregurgitation (MR) <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mavacamten Plasmakonzentration über die Zeit • Pharmakokinetik-Parameter, bestimmt durch einen Populations-Pharmakokinetik Ansatz <p>CMR-Substudie primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LV-Massenindex von Baseline zu Woche 30 <p>CMR-Substudie explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Myokardfibrose, gemessen mittels Late-Gadolinium-Enhancement zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der zellulären Hypertrophie, des linksatrialen Volumens und Funktion, LV Wanddicke und LV-Funktion
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung des primären Endpunkts mit Amendment 4 (13.11.2018)</p> <p>Nach FDA-Rückmeldung bezüglich des primären Endpunkts (09.04.2018) wurde eine zweite Definition des klinischen Ansprechens für den primären Endpunkt hinzugefügt und aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonarer Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderung der sekundären Endpunkte mit Amendment 5 (04.10.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der sekundäre Endpunkt für die NYHA-Klasse wurde von einem kontinuierlichem zu einem kategorischen Endpunkt geändert, da dieses Vorgehen für eine nichtkontinuierliche Variabel geeigneter ist. • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ von Studienbeginn zu Woche 30 gegenüber Baseline; <u>Vorher</u>: Explorativer Endpunkt; <u>Begründung</u>: Auf Grund von FDA-Rückmeldung von explorativem Endpunkt zu sekundärem Endpunkt verändert. <p>Änderung von explorativen Endpunkten mit Amendment 5 (04.10.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg in Woche 30 erreichen; <u>Vorher</u>: Sekundärer Endpunkt; <u>Begründung</u>: Von sekundärem Endpunkt zum explorativen Endpunkt geändert. • Anteil and Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 erreichen; <u>Vorher</u>: Sekundärer Endpunkt; <u>Begründung</u>: Von sekundärem Endpunkt zum explorativen Endpunkt geändert. • Veränderung der nachfolgenden PROs zu Woche 30 gegenüber Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wahrgenommener Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemäß EQ-5D-5L; <u>Vorher</u>: Wahrgenommener Gesundheitszustand/gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt gemäß KCCQ und EQ-5D-5L; <u>Begründung</u>: KCCQ als sekundärer Endpunkt eingefügt. • Veränderung des HCM Risikovorhersagemodells zu Woche 30 gegenüber Baseline; <u>Vorher</u>: Nicht vorhanden • Veränderung des c-TN-I-Levels zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline <u>Vorher</u>: Nicht vorhanden
7	Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Rekrutierungszahl: 220 Patient:innen (110 Patient:innen im Mavacamten-Arm, 110 Patient:innen im Placebo-Arm) • Zahl der tatsächlich rekrutierten Patient:innen: 251 • Nach der Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 123 Patient:innen Mavacamten und 128 Patient:innen erhielten eine Placebo-Gabe.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	220 Studienteilnehmer:innen sollten im Verhältnis 1:1 (110 Patient:innen im Mavacamten, 110 Patient:innen im Placebo-Arm) randomisiert werden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungs-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband) und Einwilligung in die CMR-Substudie (ja vs. nein) durchgeführt.</p> <p>Die EXPLORER-Studie war gepowert, um eine Überlegenheit für Mavacamten hinsichtlich des primären Endpunkts (siehe Item 6a) im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Fallzahl und Powerabschätzung wurde auf Basis der Phase-II-Studie MYK-461-004 (PIONEER-HCM) [115] getroffen. Hier erreichten 50% der Studienteilnehmer:innen unter einer Therapie mit Mavacamten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase den primären Endpunkt.</p> <p>Der Fallzahlplanung für die EXPLORER-HCM lag die Annahme zugrunde, dass der Behandlungsunterschied hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts nach einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten im Vergleich zu Placebo 25 % beträgt. Um diesen Behandlungsunterschied nachzuweisen, sind 110 Studienteilnehmer:innen pro Behandlungsarm notwendig, um eine 96 %-ige Power mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die Studienteilnehmer:innen konnten die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen vorzeitig abbrechen.</p> <p>Der Rückzug der Einwilligungserklärung zur Behandlung (dauerhafter Abbruch der Behandlung) ist zu unterscheiden vom Widerruf der Einwilligung für geplante Visiten und vom Widerruf der Einwilligung für die <i>Follow-up</i>-Kontaktaufnahmen (z. B. Überprüfung der medizinischen Unterlagen).</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem (<i>Interactive Response System, IXRS</i>).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte doppelblind in zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der NYHA-Klasse (II vs. III), der HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	<p>Patient:innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden mittels IXRS randomisiert. Das Prüfpräparat (Mavacamten oder Placebo) wurde mit einer unverwechselbaren Nummer gekennzeichnet und an jeden Studienteilnehmer:in verdeckt zugewiesen.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem (IXRS). Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand der Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Patient:innen waren verblindet. b) Prüzrt:innen und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüzfärzt:innen und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet.</p> <p>Patient:innen, Prüzfärzt:innen und das Studienpersonal waren verblindet. Zusätzlich waren der Sponsor, das Zentrallabor – und Kernlabore sowie die Monitore der klinische Studienzentren verblindet. Die verblindeten Ergebnisse (d. h. Echokardiographie-Ergebnisse und Plasmakonzentrationslevel) wurden von den jeweiligen Zentren and das IXRS übermittelt, um Dosisanpassungen und -abbrüche verblindet vorzunehmen zu können. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, war sowohl im Placebo-Arm als auch im Mavacamten-Arm die verabreichte Studienmedikation (Kapsel) hinsichtlich Größe, Farbe und Beschaffenheit identisch. Das Studienmedikament (Mavacamten oder entsprechendes Placebo) wurde mit einer eindeutigen Identifizierungsnummer versehen, die den Studienteilnehmer:innen über das IXRS zugewiesen wurde.</p> <p>Im Falle eines Auftretens einer LVEF $\leq 30\%$ und damit verbundenen Abbruchs der Therapie, war eine Entblindung der Prüzfärzt:innen bezüglich der Behandlungszuweisung möglich. Weiterhin durfte das Studienpersonal, welches EKG-Berichte hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie beurteilte, unverblindet sein.</p> <p>Das Pharmakovigilanz-Team konnte bei Auftreten von unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUSAR) entblindet werden. Ebenso konnte das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) auch für die Behandlungszuweisung und alle Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten entblindet werden. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung nach Beauftragung der Prüzfärzt:innen und Genehmigung des Sponsors war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für die weitere Behandlung oder klinische Versorgung mit den Patient:innen war. Eine Entblindung der Prüzfärzt:innen unabhängig vom Sponsor war möglich, sofern das Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder Toxizitäten die Kenntnis über die Medikation notwendig machte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mavacamten-Kapseln und Placebo-Kapseln waren in Farbe, Form und Größe identisch. Die Studienmedikation wurde in Form von blauen, undurchsichtigen Kapseln der Größe 2 mit einem gelben Streifen auf Kapseloberfläche und einem schwarzen Streifen auf der Kappe angeboten. Jede Kapsel enthielt weißes oder blassblaues Pulver. Die Wirkstoffkapseln wurden in 4 Dosierungen zur Verfügung gestellt: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 15 mg. Die Kapseln wurden nach den geltenden cGMP-Vorschriften (<i>current Good Manufacturing Practice</i>) hergestellt. Sie wurden in Polyethylenflaschen mit Induktionssiegeln und kindersicheren Verschlüssen zu 30 Stück pro Flasche geliefert. Alle Studienmedikationen wurden gemäß den geltenden lokalen behördlichen Richtlinien etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>Intention-to-Treat-Population (ITT):</u> Alle randomisierten Patient:innen unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgten anhand der randomisierten Behandlungszuweisung. Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde die ITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><u>Safety-Population:</u> Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgen anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Für die Verträglichkeitsanalysen wurde die <i>Safety</i>-Population zugrunde gelegt.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war definiert als klinisches Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Für Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die NYHA-Klasse zu Woche 30 wurde dieser anhand des verfügbaren Werts für die NYHA-Klasse zu Woche 26 imputiert. Patient:innen für die keine geeigneten Werte zur Imputation der NYHA-Klasse zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die pVO₂ zu Woche 30 wurden als Non-Responder gewertet. Es wurde eine Responder-Analyse für den</p>

		<p>Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen zu Woche 30 dargestellt.</p> <p>Der CMH-Test für stratifizierte kategorielle Daten wurde verwendet, um Unterschiede in den Response-Raten zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren. Unstratifizierte Untersuchungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die folgenden fünf sekundären Endpunkte wurden sequenziell in nachfolgender Reihenfolge getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach körperlicher Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der pVO₂, gemessen mittels CPET, zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des Schweregrads der HCM-Symptome gemäß HCMSQ-SoB (Kurzatmigkei) zu Woche 30 gegenüber Baseline <p>Die Imputationsregeln für fehlende NYHA-Klassifizierungen zu Woche 30 waren identisch zu den Regeln für das klinische Ansprechen. Es wurde eine Responder-Analyse für den Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline durchgeführt.</p> <p>Der CMH-Test für stratifizierte kategorielle Daten wurde verwendet, um Unterschiede in den Response-Raten zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren. Gruppenvergleiche der kontinuierlichen sekundären Endpunkte basierten auf einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) für den LVOT-Gradienten nach körperlicher Belastung und die pVO₂ bzw. auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für KCCQ CSS und HCMSQ SoB (Kurzatmigkei). Für die ANCOVA wurden die Behandlungsgruppe (Mavacamten vs. Placebo), der Baseline Wert des zu betrachtenden Endpunkts und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte behandelt. Beim MMRM wurde zusätzlich die Visite (als kategorielle Variable) und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite mit eingeschlossen.</p> <p>Die Patient:innen gingen als zufälliger Effekt ins Modell ein und es wurde eine „<i>compound symmetry</i>“ Kovarianz-Matrix verwendet. Alle Daten von Baseline bis hin zu Woche 30 wurden im MMRM berücksichtigt.</p> <p>Unstratifizierte Analysen wurden mittels Chi-Quadrat-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Für den HCMSQ und KCCQ wurden außerdem Responder-Analysen gemäß präspezifizierten MIDs durchgeführt. Hierbei wurden Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, die entweder fehlende Werte zu Baseline hatten oder aufgrund ihres Baseline-Scores keine</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Responder mehr werden konnten. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 30 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Die Analyse der Verträglichkeit fokussierte sich auf den Behandlungszeitraum, der definiert war als Zeitraum von der Gabe der ersten Dosis bis zur Gabe der letzten Dosis plus weitere 56 Tage (8 Wochen). Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv ohne statistische Testung.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden gemäß MedDRA Version 21.0 zugeordnet. Die unerwünschten Ereignisse wurden während der Studie dokumentiert und nach Häufigkeit, Schweregrad und Bezug zum Prüfpräparat analysiert. Unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten, oder vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind und bei denen sich der Schweregrad während der Behandlung erhöht hat bzw. als SUE klassifiziert wurden, wurden als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse events</i>, TEAE) definiert.</p> <p>Die Zusammenfassung der UE beinhaltete die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patient:innen, die mindestens ein TEAE aufzeigten, (auch aufgeschlüsselt nach SOC und PT). Vor Behandlung auftretende UE wurden mittels SOC und PT zusammengefasst. UE von speziellem Interesse (AESI) wurden nach Häufigkeit des Auftretens und der symptomatischen Klassifizierung zusammengefasst. Die Zusammenfassung der UE erfolgte für die Behandlungsgruppen für alle Arten der TEAE: alle TEAE, alle schwerwiegenden TEAE, Studienmedikation bezogene UE (gemäß Einschätzung der Prüffärzt:innen), Arzneimittel-bezogene SUE (<i>Serious Adverse Event</i>, SAE), UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, und alle TEAE, die zum Tod führten.</p>
	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Es wurden folgende Subgruppen prä-spezifiziert:</p> <p>HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein; Wert im eCRF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband; Wert im eCRF) • NYHA-Klasse (II vs. III; Wert im eCRF) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (≤ 49, 50–64, ≥ 65 Jahre) • BMI (< 30 vs. ≥ 30) • Region (USA vs. außerhalb der USA) • Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. Variante von unklarer Signifikanz [VUS] vs. keine pathogene Mutation) • Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre) • HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein) • ICD (ja vs. nein) • Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • LVEF in Ruhe (< 75 % vs. ≥ 75 %) • LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg) • LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg) • E/e'-Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14) • LAVI (≤ Median vs. > Median, bezogen auf die ITT-Population) • NT-proBNP (≤ Median vs. > Median, bezogen auf die ITT-Population) • hs-TN-I (≤ ULN vs. > ULN) • CrCl (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min) • Einwilligung zur CMR-Substudie (ja vs. nein) • Ethnie (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. amerik. Indianer / Alaska) • SRT in der Anamnese (ja vs. nein) • E/e' lateral (≤ 14 vs. > 14) • E/e' septal (≤ 14 vs. > 14) • E/e' lateral > 14 oder hsTN- I > ULN vs. andere (E/e' lateral in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN vs. E/e' lateral in Ruhe > 14 oder hsTN-I > ULN) • E/e' septal > 14 oder hsTN-I > ULN vs. andere (E/e' septal in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hsTN-I > ULN) • E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I > ULN vs. andere (E/e' Durchschnitt in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I ≤ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hs-TN-I > ULN)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) <u>Randomisiert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128 <p>b) <u>Tatsächlich geplante Behandlung / Intervention erhalten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128 <p>c) <u>In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Abbildung 4-23 <u>Mavacamten</u> Randomisiert n = 123 Therapieabbruch n = 4 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse n = 2 • Einwilligung zurückgezogen n = 1 • Andere Gründe: n = 1 <u>Placebo</u> Randomisiert n = 128 Therapieabbruch n = 3 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Tod n = 1 • Einwilligung zurückgezogen n = 1 • Andere Gründe n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 30.05.2018 Studienende: 06.05.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende erreicht.

a: nach CONSORT 2010.

ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association; cGMP = Current Good Manufacturing Practice, CMH = Cochran-Mantel Haenszel-Test, CMR = Magnetresonanztomographie-Substudie, CO₂ = Kohlendioxid, CPET = Cardiopulmonary Exercise Testing, cTn I = kardiales Troponin-I, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiogramm, EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels, ESC = European Society of Cardiology, HCM = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire, HOCM = Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ICD = implantierter Kardioverterdefibrillator, IDMC = Independent Data Monitoring Committee, ITT = Intention-to-treat, IVS = interventrikuläre Septendicke, IXRS = Interactive response system, KCCQ-23 = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 23-item, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LAVI = linker Vorhofvolumenindex, LV = linker Ventrikel, LVCO = linksventrikuläres Herzzeitvolumen, LVFS = linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung, LVSV = linksventrikuläres Schlagvolumen, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MR = Mitralregurgitation, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, NYHA = New York Heart Association, OSS = Overall Summary Score, PGI-C = Patient Global Impression of Change, PGI-S = Patient Global Impression of Severity, PK = Plasmakonzentration, pVO₂ = maximale Sauerstoffaufnahme, PT = Preferred Term, QD = einmal täglich, RER = Respiratorischer Quotient, SAE = Serious Adverse Event, SAM = systolische Vorwärtsbewegung, SoB = Shortness of Breath, SOC = System-Organ-Klasse, SUSAR = unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, TSS = Total Summary Score, TTE = transthorakale Echokardiographie, VCO₂ = Kohlendioxidabgabe, VE = Ventilation, HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, VO₂ = Sauerstoffaufnahme

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

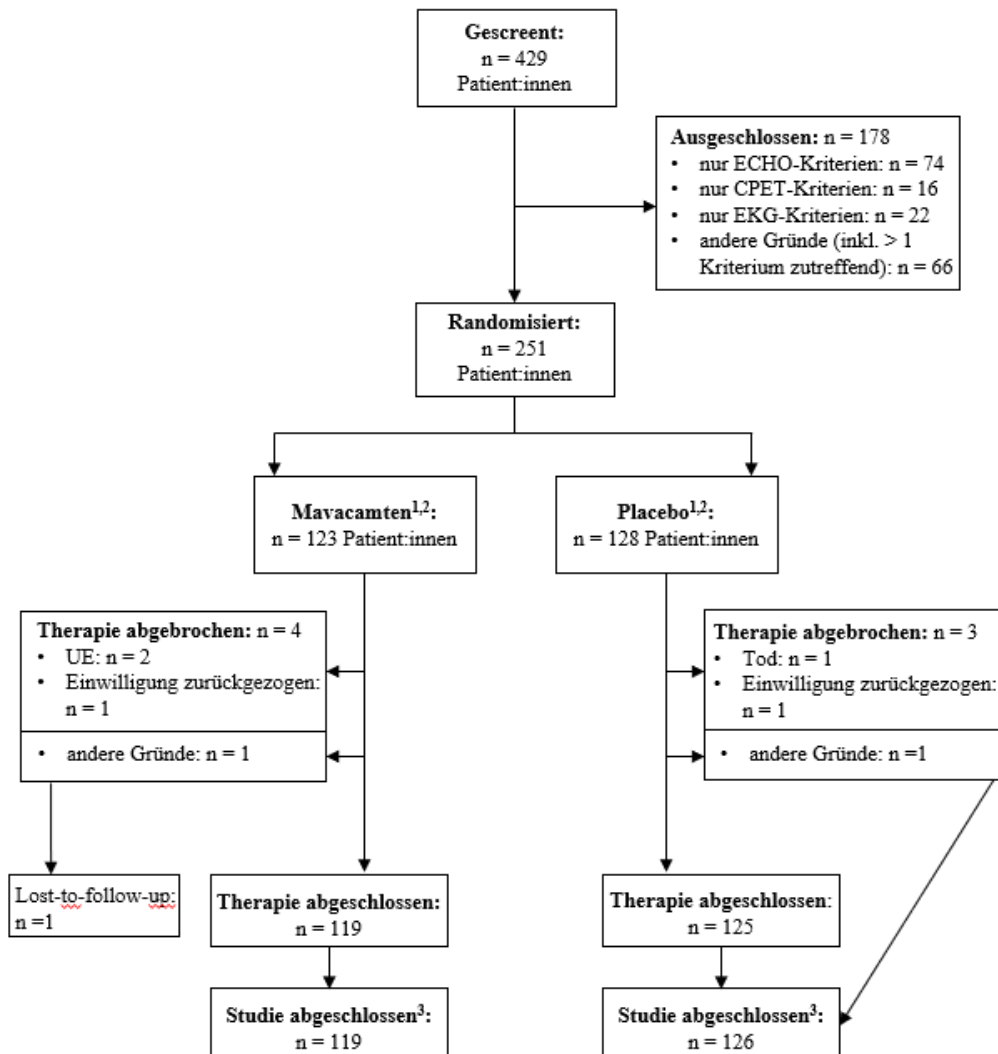


Abbildung 4-23 (Anhang): Flow-Chart für Studie EXPLORER-HCM

CPET = Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; ECHO = Echokardiogramm; EKG = Elektrokardiogramm; EOS = End of Study; UE = Unerwünschtes Ereignis

1. Zusätzlich zu einer HOCCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfärzt:innen
2. Alle randomisierten Patient:innen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation
3. Einschließlich Patient:innen, die die Visite zu Woche 38 (EOS) telefonisch absolvierten [40]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EXPLORER-HCM

Studie: EXPLORER-HCM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32871100 [2]	A
<i>Supplementary appendix</i> Supplement to: Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2020; published online Aug 29. [39]	B
MyoKardia, Inc.: Clinical Study Report A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK_461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [40]	C

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie EXPLORER-HCM wurde als randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 mittels *Interactive Response System* (IXRS) auf die Behandlungsarme Mavacamten (zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen) und Placebo (zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen) aufgeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines *Interactive Response Systems* (IXRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Mavacamten und Placebo, stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie

mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und der Einwilligung zur CMR-Substudie (ja vs. nein).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patient:innen wurden verdeckt unter Verwendung eines *Interactive Response Systems* (IXRS) im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patient:innen, Prüffärzt:innen und das Studienpersonal waren verblindet. Zusätzlich waren der Sponsor, das Zentrallabor und die Monitore der klinische Studienzentren verblindet. Die verblindeten Ergebnisse (d. h. Echokardiogramm-Ergebnisse und Plasmakonzentrationslevel) wurden von den jeweiligen Zentren an das IXRS übermittelt, um Dosisanpassungen und -abbrüche verblindet vorzunehmen zu können.

Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, war sowohl im zVT-Arm als auch im Mavacamten-Arm die verabreichte Studienmedikation (Kapsel) hinsichtlich Größe, Farbe und Beschaffenheit identisch. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden in beiden Behandlungsarmen die gleichen Kriterien zur Dosisanpassung angewandt. Das Studienmedikament (Mavacamten oder ein entsprechendes Placebo)

wurde mit einer eindeutigen Identifizierungsnummer versehen, die den Studienteilnehmer:innen über das IXRS zugewiesen wurde.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patient:innen, Prüffärzt:innen und das Studienpersonal waren verblindet. Zusätzlich waren der Sponsor, das Zentrallabor und die Monitore der klinische Studienzentren verblindet. Die verblindeten Ergebnisse (d. h. Echokardiogramm-Ergebnisse und Plasmakonzentrationslevel) wurden von den jeweiligen Zentren an das IXRS übermittelt, um Dosisanpassungen und -abbrüche verblindet vorzunehmen zu können. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, war sowohl im Placebo-Arm als auch im Mavacamten-Arm die verabreichte Studienmedikation (Kapsel) hinsichtlich Größe, Farbe und Beschaffenheit identisch.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden in beiden Behandlungsarmen die gleichen Kriterien zur Dosisanpassung angewandt. Das Studienmedikament (Mavacamten oder ein entsprechendes Placebo) wurde mit einer eindeutigen Identifizierungsnummer versehen, die den Studienteilnehmer:innen über das IXRS zugewiesen wurde.

Im Falle des Auftretens einer LVEF $\leq 30\%$ und dem damit verbundenen Therapieabbruch, war eine Entblindung der Prüffärzt:innen bezüglich der Behandlungszuweisung möglich. Weiterhin durfte das Studienpersonal, das EKG-Berichte hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie beurteilte, unverblindet sein. Das Pharmakovigilanz-Team konnte bei Auftreten von unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUSAR) entblindet werden. Ebenso konnte das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) auch für die Behandlungszuweisung und alle Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten entblindet werden. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung nach Beauftragung der Prüffärzt:innen und Genehmigung des Sponsors war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für die weitere Behandlung oder klinische Versorgung der Patient:innen war. Eine Entblindung der Prüffärzt:innen unabhängig vom Sponsor war möglich, sofern das Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder Toxizitäten die Kenntnis über die Medikation notwendig machte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studie EXPLORER-HCM wurde unter Verwendung eines *Interactive Response Systems* (IXRS) durchgeführt. Es handelt sich um eine verblindete Studie, bei der Prüfärzt:innen, Studienpersonal und Patient:innen keine Informationen über die Behandlungszuteilung hatten. In der Publikation, dem zugehörigen *Supplementary Appendix* und dem *Clinical Study Report* finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungsaspekte beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit****Endpunkt: Klinisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *klinisches Ansprechen* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Maximale Belastungszeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *maximalen Belastungszeit* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Belastungsempfinden gemäß RPE-Skala nach Borg

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten für die RPE-Skala nach Borg waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die Dauer der Belastungsuntersuchung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Belastungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ergänzende klinische Endpunkte zur Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Für die Endpunkte LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung, SAM und MR wurden die Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, die schon zu Baseline das jeweilige Response-Kriterium aufwiesen. Dennoch wurde eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass das ITT-Prinzip weiter als adäquat umgesetzt angesehen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Endpunkte LVOT-Spitzengradient < 50 mmHg nach Belastung, SAM und MR wurden die Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, die schon zu Baseline das jeweilige Response-Kriterium aufwiesen. Dennoch wurde eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt, sodass das ITT-Prinzip weiter als adäquat umgesetzt angesehen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für die *ergänzenden klinischen Endpunkte zur Morbidität* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten für den HCMSQ waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ* als niedrig eingestuft.

Allgemeine Symptomatik

Endpunkt: PGI-C

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten für den PGI-C waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-C als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten für den PGI-S waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGI-S* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo waren in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L VAS waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Die Rücklaufquoten für den KCCQ waren für Patient:innen der Studie EXPLORER-HCM über die für die Auswertung relevante Behandlungsphase bis Woche 30 hoch und zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber:innen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Mavacamten und Placebo sind in Farbe, Form und Größe identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen wurden in der Safety-Population durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Alle Analysen wurden in der Safety-Population durchgeführt, bei der alle Patient:innen gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte wurden nicht identifiziert.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
- unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat)

abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**

- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

Ergänzende Informationen zur Studie EXPLORER-HCM sind im separaten Dokument 2023-07-27_Modul4A_Mavacamten_Anhang-4-G aufgeführt.