

Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-76

Version: 1.0

Stand: 24.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1663

DOI: 10.60584/A23-76

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2023

Interne Projektnummer

A23-76

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-76>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-76>.

Schlagwörter

Mavacamten, Kardiomyopathie – Hypertrophische, Nutzenbewertung, NCT03470545

Keywords

Mavacamten, Cardiomyopathy – Hypertrophic, Benefit Assessment, NCT03470545

Medizinisch-fachliche Beratung

- Brenda Gerull

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Eric de Mello und Sven Lorenz.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und HOCM Deutschland e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie HOCM Deutschland e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Nadia Abu Rajab
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------|--|
| 1 | Hintergrund..... 1 |
| 1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet 1 |
| 1.2 | Verlauf des Projekts 1 |
| 1.3 | Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2 |
| 1.4 | Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2 |
| 2 | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3 |
| Teil I: | Nutzenbewertung I.1 |
| Teil II: | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Mavacamten wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association [NYHA] Klassifizierung, Klasse II bis III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mavacamten gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|--|
| Kapitel I 1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 und II 2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gerull, Brenda | ja | nein | ja | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.4 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.5 |
| I 2 Fragestellung..... | I.10 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.11 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.18 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.19 |
| I 6 Literatur | I.20 |
| I Anhang A Suchstrategien..... | I.21 |
| I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EXPLORER-HCM.. | I.22 |
| I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.24 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten | I.5 |
| Tabelle 3: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.9 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten | I.10 |
| Tabelle 5: Angaben zu Begleittherapien der HCM – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. | I.14 |
| Tabelle 6: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.19 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe | I.22 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.... | I.23 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACC | American College of Cardiology |
| AHA | American Heart Association |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| ESC | European Society of Cardiology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HOCM | hypertrophic obstructive Cardiomyopathy (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVOT | left ventricular Outflow Tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt) |
| NYHA | New York Heart Association |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mavacamten gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (New-York-Heart-Association-[NYHA]-Klasse II bis III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d, e, f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Leitlinie [2] werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Calciumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen.</p> <p>c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr.</p> <p>d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association</p> | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Mavacamten gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Studie EXPLORER-HCM. Für einen großen Teil der Gesamtpopulation der Studie ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten haben. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Design der Studie EXPLORER-HCM

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II oder III) HOCM. Die Diagnose einer HOCM musste gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) bestehen. Darüber hinaus musste zum Zeitpunkt des Screenings die linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 55\%$ in Ruhe liegen.

In die Studie wurden insgesamt 251 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mavacamten (N = 123) oder Placebo (N = 128) zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie EXPLORER-HCM erfolgte stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung zu einer Magnetresonanz-Substudie (ja vs. nein).

Die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollten eine adäquate medikamentöse Begleittherapie der HOCM erhalten (siehe auch Abschnitt Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Die Studie hatte eine geplante Behandlungsdauer von 30 Wochen. Nach der Behandlungsphase erfolgte eine 8-wöchige Nachbeobachtung bis zum Studienende ohne Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo.

Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM ist der kombinierte Endpunkt klinisches Ansprechen. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem bestimmt. Die Leitlinien empfehlen zur Therapie der HOCM den Einsatz von nicht vasodilatierenden Betablockern, titriert bis zu einer wirksamen oder maximal tolerierten Dosis. Für Patientinnen und Patienten, für die Betablocker nicht ausreichend sind oder nicht vertragen werden, sollten Calciumkanalblocker zum Einsatz kommen.

In der Studie EXPLORER-HCM erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Placebo. In beiden Behandlungsarmen war eine Begleittherapie mit nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern nach ärztlicher Maßgabe erlaubt. Alle Patientinnen und Patienten, die eine Begleitmedikation für die HOCM erhielten, sollten laut Studienprotokoll vor Studieneinschluss im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes gemäß Leitlinien optimal eingestellt sein. Eine Behandlung mit Disopyramid war nicht erlaubt. Die Begleittherapie sollte für mindestens 2 Wochen vor dem Screening gut toleriert worden sein. Die Begleittherapie sollte während der Studie stabil gehalten werden, außer beim Auftreten von Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken.

Angaben zur Begleittherapie der HOCM sind inkonsistent

Der pU macht an verschiedenen Stellen im Dossier Angaben zu den Begleittherapien der HOCM, die sich jeweils unterscheiden, teilweise in relevantem Umfang. Gemäß Angaben im Studienbericht haben im Vergleichsarm 77 Patientinnen und Patienten (60 %) einen Betablocker und 14 (11 %) einen Calciumkanalblocker als Therapie der HOCM erhalten. Abweichend zu diesen Angaben aus dem Studienbericht beschreibt der pU in Modul 4 A (Tabelle 4-17), dass 95 Patientinnen und Patienten (74 %) im Vergleichsarm einen Betablocker und 27 Patientinnen und Patienten (21 %) einen Calciumkanalblocker als HOCM-Begleittherapie erhalten haben. Die Inkonsistenzen zwischen den Angaben lassen sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht erklären, sind aber für eine adäquate Bewertung der vorliegenden Studiendaten unabdingbar.

Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden

Gemäß der Indikation waren zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten symptomatisch und entsprechend behandlungsbedürftig. Eine Behandlung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst nicht vasodilatierende Betablocker, Verapamil und Diltiazem. Unter Berücksichtigung der Angaben im Studienbericht haben 34 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine Therapie der HOCM entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekommen. Es wurde somit ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht angemessen behandelt, während im

Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer Begleittherapie der HOCM eine Therapie mit Mavacamten erhalten haben. Die in der Studie EXPLORER-HCM gezeigten Effekte von Mavacamten gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind dadurch potenziell verzerrt zugunsten von Mavacamten.

Das Vorgehen des pU, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie EXPLORER-HCM durchzuführen, ist somit nicht sachgerecht. Zur Bewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten notwendig, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Insgesamt ist die Gesamtpopulation der Studie EXPLORER-HCM aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm keine Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie bekommen haben, nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Einstellung der Begleittherapie für die HOCM der Patientinnen und Patienten

Es ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten der Studie EXPLORER-HCM, die eine Begleittherapie für die HCM erhalten haben, zu Studienbeginn und im Studienverlauf optimal eingestellt waren. Der pU macht keine Angaben zur Dosierung der Begleittherapie, beispielsweise ob alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf die maximal tolerierte Dosis an Betablockern eingestellt waren. Es liegen ebenfalls keine Angaben dazu vor, ob bei Patientinnen und Patienten, die einen Calciumkanalblocker zu Studienbeginn erhielten, eine Unverträglichkeit oder nicht ausreichende Wirksamkeit von Betablockern vorlagen.

Da die Studienmedikation während der Studie gemäß Planung im Studienprotokoll nicht jederzeit, sondern nur bei Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken angepasst werden sollte, ist darüber hinaus unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine optimal angepasste Begleittherapie erhalten haben.

Die Unsicherheiten, die sich durch die unklare optimale Einstellung der Begleitmedikation zu Studienbeginn und die anzunehmend eingeschränkte Anpassungsmöglichkeit der Therapie im Verlauf der Studie ergeben, sind bei der Interpretation der Ergebnisse der Teilpopulation zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Die Angaben zur Begleittherapie der Patientinnen und Patienten in der Studie EXPLORER-HCM sind inkonsistent innerhalb des Dossiers. Für eine adäquate Bewertung der Studie müssen diese Inkonsistenzen aufgeklärt werden. Unter Annahme der Angaben zur Begleittherapie der HOCM im Studienbericht liegen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben, keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Zur

Bewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten notwendig, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Ergebnisse

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mavacamten.

Tabelle 3: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b , ^{c, d, e, f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem | Zusatznutzen nicht belegt |

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In der Leitlinie [2] werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Calciumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen.
c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr.
d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet.
e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird.
f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse II bis III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b, c, d, e, f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Leitlinie [2] werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Calciumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen.</p> <p>c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr.</p> <p>d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association</p> | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mavacamten (Stand zum 24.05.2023)
- bibliografische Recherche zu Mavacamten (letzte Suche am 23.05.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mavacamten (letzte Suche am 24.05.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mavacamten (letzte Suche am 24.05.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Mavacamten (letzte Suche am 10.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Mavacamten gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Studie EXPLORER-HCM [3-5]. Für einen großen Teil der Gesamtpopulation der Studie ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten haben. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten begründet.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Vom pU eingeschlossene Studie

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II oder III) HOCM. Die Diagnose einer HOCM musste gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) bestehen [2,6]. Darüber hinaus musste zum Zeitpunkt des Screenings die linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 55\%$ in Ruhe liegen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bekannten Infiltrations- oder Speicherkrankheiten, die eine kardiale Hypertrophie verursachen, welche einer HOCM ähnelt. Zudem durften bis 6 Monate vor dem Screening keine invasive Septumsreduktion (chirurgische Myektomie oder Alkohol-Septumablation) durchgeführt worden sein bzw. 2 Monate vor dem Screening kein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator eingesetzt oder ausgetauscht worden sein.

In die Studie wurden insgesamt 251 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mavacamten (N = 123) oder Placebo (N = 128) zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie EXPLORER-HCM erfolgte stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung zu einer Magnetresonanz-Substudie (ja vs. nein).

Bei der Behandlung mit Mavacamten lagen hinsichtlich des Dosierungsschemas in der Studie EXPLORER-HCM mehrere Abweichungen zur Fachinformation vor [7]. So wird in der Fachinformation das Dosierungsschema abhängig vom Phänotyp (langsamer oder intermediärer, normaler, schneller und ultraschneller Cytochrom P450 2C19-Metabolisierer) unterschieden. Zwar gab es in der Studie EXPLORER-HCM kein gesondertes Dosierungsschema abhängig vom Phänotyp, da aber in der Studie nur 5 Patientinnen und Patienten (2 %) mit einem langsamen Phänotyp eingeschlossen waren, hat dies keine Konsequenzen für die Bewertung. Darüber hinaus unterschied sich das in der Studie verwendete Dosierungsschema dahingehend von der Fachinformation, als dass es zusätzlich zu den Parametern linksventrikulärer-Ausflusstrakt(LVOT)-Gradient und LVEF auch die Plasmakonzentration von Mavacamten berücksichtigte. Außerdem waren insbesondere Dosiserhöhungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt möglich (ab Woche 8 in der Studie EXPLORER-HCM vs. ab Woche 12 gemäß Fachinformation). Es lässt sich insgesamt nicht abschätzen wie viele der Patientinnen und Patienten mit einem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschema behandelt wurden. Die vorgezogene Dosiserhöhung zu Woche 8 trifft auf 40 % der Patientinnen und Patienten zu. Die mögliche Auswirkung auf die beobachteten Effekte lassen sich nicht abschätzen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Unsicherheiten so groß sind, dass sie die Relevanz der Studie für die vorliegende Fragestellung vollständig infrage stellen. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) schlussfolgert, dass eine vergleichbare Effektivität zwischen den verschiedenen Dosierungsschemata zu erwarten ist [8].

Die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollten eine adäquate medikamentöse Begleittherapie der HOCM nach relevanten Leitlinien, im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes und der individuellen Verträglichkeit erhalten. Details zur Begleitmedikation ebenso wie eine Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Studienverlauf finden sich weiter unten im Abschnitt Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie hatte eine geplante Behandlungsdauer von 30 Wochen. Nach der Behandlungsphase erfolgte eine 8-wöchige Nachbeobachtung bis zum Studienende ohne Behandlung mit Mavacamten bzw. Placebo. Im Anschluss an die Studie konnten die

Patientinnen und Patienten an einer 5-jährigen Extensionsstudie (MAVA-LTE) teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Mavacamten erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM ist der kombinierte Endpunkt klinisches Ansprechen (zur Definition siehe Tabelle 7). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zur Charakterisierung der Studie siehe auch Tabelle 7 und Tabelle 8 in I Anhang B.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem bestimmt. Die Leitlinien [2,6] empfehlen zur Therapie der HOCM den Einsatz von nicht vasodilatierenden Betablockern, titriert bis zu einer wirksamen oder maximal tolerierten Dosis. Für Patientinnen und Patienten, für die Betablocker nicht ausreichend sind oder nicht vertragen werden, sollten Calciumkanalblocker zum Einsatz kommen.

In der Studie EXPLORER-HCM erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Placebo. In beiden Behandlungsarmen war eine Begleittherapie mit nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern nach ärztlicher Maßgabe erlaubt. Alle Patientinnen und Patienten, die eine Begleitmedikation für die HOCM erhielten, sollten laut Studienprotokoll vor Studieneinschluss im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes gemäß Leitlinien (ohne diese an dieser Stelle zu spezifizieren) optimal eingestellt sein. Eine Behandlung mit Disopyramid war nicht erlaubt. Die Begleittherapie sollte für mindestens 2 Wochen vor dem Screening gut toleriert worden sein. Die Begleittherapie sollte während der Studie stabil gehalten werden, außer beim Auftreten von Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken.

Angaben zur Begleittherapie der HOCM sind inkonsistent

Der pU macht an verschiedenen Stellen im Dossier Angaben zu den Begleittherapien der HOCM, die sich jeweils unterscheiden, teilweise in relevantem Umfang. Tabelle 5 zeigt die im Studienbericht vorliegenden Angaben zur Begleittherapie der HOCM und welche Änderungen in der Begleittherapie es im Studienverlauf laut Angaben des pU in Modul 4 A gab.

Tabelle 5: Angaben zu Begleittherapien der HCM – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

| Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|---|---|--|
| | Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 123 | Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 128 |
| | EXPLORER-HCM | |
| Zu Studienbeginn^{b, c} | | |
| Betablocker | 81 (65,9) | 77 (60,2) |
| Bisoprolol | 24 (19,5) | 18 (14,1) |
| Metoprolol | 18 (14,6) | 17 (13,3) |
| Metoprolol Succinat | 18 (14,6) | 17 (13,3) |
| Bisoprolol Fumarat | 3 (2,4) | 10 (7,8) |
| Metoprolol Tartrat | 4 (3,3) | 7 (5,5) |
| Atenolol | 4 (3,3) | 3 (2,3) |
| Nadolol | 3 (2,4) | 2 (1,6) |
| Propranolol | 4 (3,3) | 1 (0,8) |
| Carvedilol | 1 (0,8) | 3 (2,3) |
| Propranolol Hydrochlorid | 2 (1,6) | 0 (0) |
| Amlodipin; Bisoprolol Fumarat ^d | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Betaxolol Hydrochlorid | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Nebivolol Hydrochlorid | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Calciumkanalblocker | 23 (18,7) | 14 (10,9) |
| Verapamil | 16 (13) | 6 (4,7) |
| Diltiazem Hydrochlorid | 3 (2,4) | 3 (2,3) |
| Verapamil Hydrochlorid | 2 (1,6) | 3 (2,3) |
| Diltiazem | 2 (1,6) | 0 (0) |
| Amlodipin | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Nifedipin | 0 (0) | 1 (0,8) |
| Anpassungen im Studienverlauf^e | | |
| Punktexposition ^f | 1 (0,8) | 3 (2,3) ^g |
| permanenter Abbruch | 2 (1,6) | 0 (0) |
| Wechsel der Medikation | 4 (3,3) ^g | 1 (0,8) |
| min. 1 Dosisanpassung | 11 (8,9) ^g | 13 (10,2) ^g |
| Überlappung verschiedener Medikationen | 4 (3,3) ^g | 2 (1,6) |

Tabelle 5: Angaben zu Begleittherapien der HCM – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

| Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|---|--|---|
| | Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 123 | Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 128 |
| a. Klassifikation nach ATC-Code b. Angaben gemäß Studienbericht, beschränkt auf die für die zweckmäßige Vergleichstherapie relevanten Wirkstoffklassen. c. Begleitmedikation mit einem Abbruchdatum nach oder am Tag der ersten Dosis von Mavacamten oder noch laufend zum Zeitpunkt des Datenschnitts. d. Angabe ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen. e. Angaben in Bezug auf Betablocker und Calciumkanalantagonisten f. Therapiedauer von maximal 2 Tagen g. eigene Berechnung ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; min: mindestens; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit HCM-Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

Gemäß Angaben im Studienbericht haben im Vergleichsarm 77 Patientinnen und Patienten (60 %) einen Betablocker und 14 (11 %) einen Calciumkanalblocker als Therapie der HOCM erhalten. Abweichend zu diesen in Tabelle 5 dargestellten Angaben aus dem Studienbericht beschreibt der pU in Modul 4 A (Tabelle 4-17), dass 95 Patientinnen und Patienten (74 %) im Vergleichsarm einen Betablocker und 27 Patientinnen und Patienten (21 %) einen Calciumkanalblocker als HOCM-Begleittherapie erhalten haben. Darüber hinaus listet der pU in Modul 4 A in Tabelle 4-21 die HOCM-Begleittherapien gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Studienbeginn, ohne eine zusammenfassende Angabe der Anteile je Wirkstoffklasse zu machen. Aber auch diese Angaben zu den Einzelwirkstoffen unterschieden sich zu den Angaben im Studienbericht (z. B. für Metoprolol im Vergleichsarm n = 20 [16 %] in Modul 4 A vs. n = 17 [13 %] im Studienbericht). Im Studienbericht finden sich neben den Angaben zur Begleitmedikation für die HOCM auch Angaben zu jeglicher Begleitmedikation ohne Einschränkung. Doch auch diese stimmen nicht mit den Angaben des pU in Modul 4 A überein (dort ist z. B. für Metoprolol im Vergleichsarm n = 22 (17 %) angegeben). Die Inkonsistenzen zwischen den Angaben lassen sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht erklären, sind aber für eine adäquate Bewertung der vorliegenden Studiendaten unabdingbar. Ungeachtet der Inkonsistenzen wird im Folgenden – ausgehend von den Angaben im Studienbericht – die Relevanz der Daten für die vorliegende Nutzenbewertung beschrieben.

Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden

Gemäß der Indikation waren zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten symptomatisch und entsprechend behandlungsbedürftig. Eine Behandlung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst nicht vasodilatierende Betablocker, Verapamil und Diltiazem. Unter Berücksichtigung der Angaben in Tabelle 5, die auch vasodilatierende Betablocker (Nebivolol, Carvedilol, Betaxolol) und die Calciumkanalblocker Amlodipin und Nifedipin auflistet, haben 34 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine Therapie der HOCM entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekommen. Es wurde somit ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht angemessen behandelt, während im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer Begleittherapie der HOCM eine Therapie mit Mavacamten erhalten haben. Die in der Studie EXPLORER-HCM gezeigten Effekte von Mavacamten gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind dadurch potenziell verzerrt zugunsten von Mavacamten.

Das Vorgehen des pU, die Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie EXPLORER-HCM durchzuführen, ist somit nicht sachgerecht. Zur Bewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten notwendig, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Hierfür sind sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm mindestens diejenigen Patientinnen und Patienten auszuschließen, die keine Therapie mit nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern (Verapamil und Diltiazem) für die HOCM bekommen haben. Ob die Begleitbehandlung für die HOCM erfolgte, wird im elektronischen Erhebungsbogen erfasst.

Insgesamt ist die Gesamtpopulation der Studie EXPLORER-HCM aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm keine Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie bekommen haben, nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Einstellung der Begleittherapie für die HOCM der Patientinnen und Patienten

Es ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten der Studie EXPLORER-HCM, die eine Begleittherapie für die HCM erhalten haben, zu Studienbeginn und im Studienverlauf optimal eingestellt waren. Der pU macht keine Angaben zur Dosierung der Begleittherapie, beispielsweise ob alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf die maximal tolerierte Dosis an Betablockern eingestellt waren. Es liegen ebenfalls keine Angaben dazu vor, ob bei Patientinnen und Patienten, die einen Calciumkanalblocker zu Studienbeginn erhielten, eine Unverträglichkeit oder nicht ausreichende Wirksamkeit von Betablockern vorlagen.

Da die Studienmedikation während der Studie gemäß Planung im Studienprotokoll nicht jederzeit, sondern nur bei Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken angepasst werden sollte, ist darüber hinaus unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine optimal angepasste Begleittherapie erhalten haben. Insbesondere vor dem Hintergrund der verblindeten, placebokontrollierten Studie in Kombination mit dem komplexen Dosierungsalgorithmus von Mavacamten ist vielmehr davon auszugehen, dass möglicherweise notwendige Dosisanpassungen der Begleittherapie nicht vollumfänglich stattgefunden haben können. Dies wird durch die in Tabelle 5 dargestellten Anpassungen im Studienverlauf gestützt. So kam es im Studienverlauf nur in 2 Fällen (< 1 %) zu einem Abbruch und in 5 Fällen (2 %) zu einem Wechsel der Medikation. Für nur 24 (10 %) der Patientinnen und Patienten erfolgte mindestens 1 Dosisanpassung der Begleittherapie. Auffällig ist dabei ebenfalls, dass hinsichtlich der Dosisanpassung nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Es wäre zu erwarten, dass im Vergleichsarm mehr Dosisanpassungen notwendig wären, da im Interventionsarm eine zusätzliche Therapie zum Einsatz kam.

Die Unsicherheiten, die sich durch die unklare optimale Einstellung der Begleitmedikation zu Studienbeginn und die anzunehmend eingeschränkte Anpassungsmöglichkeit der Therapie im Verlauf der Studie ergeben, sind bei der Interpretation der Ergebnisse der Teilpopulation zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Die Angaben zur Begleittherapie der Patientinnen und Patienten in der Studie EXPLORER-HCM sind inkonsistent innerhalb des Dossiers. Für eine adäquate Bewertung der Studie müssen diese Inkonsistenzen aufgeklärt werden. Unter Annahme der Angaben zur Begleittherapie der HOCM im Studienbericht liegen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben, keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Zur Bewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten notwendig, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HOCM liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b , c, d, e, f unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Leitlinie [2] werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Calciumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen.</p> <p>c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr.</p> <p>d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird.</p> <p>f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2020; 76(25): e159-e240. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>.
3. 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. Lancet 2020; 396(10253): 759-769. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X).
4. MyoKardia. A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [online]. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23.
5. MyoKardia. Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM) [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03470545>.
6. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35(39): 2733-2779. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma. CAMZYOS Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. European Medicines Agency. Assessment Report CAMZYOS; International non-proprietary name: mavacamten; Procedure No. EMEA/H/C/005457/0000 [online]. 2023 [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Mavacamten

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|-----------------------|
| Suchstrategie |
| mavacamten OR MYK-461 |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| mavacamten* OR MYK-461 OR MYK461 OR (MYK 461) |

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| mavacamten OR MYK-461 OR MYK461 OR MYK 461 |

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EXPLORER-HCM

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|----------------------------|--|---|--|---|--|
| EXPLORER-HCM | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene mit symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ^b (NYHA-Klasse II–III) | Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 123) Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 128) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: Tag –35 bis Tag 1 ▪ Behandlung: 30 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 8 Wochen | 68 Studienzentren: EU ^c , Israel, USA, Vereinigtes Königreich 05/2018–05/2020 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: klinisches Ansprechen^d ▪ sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Diagnose einer HOCM musste gemäß ACC / AHA und ESC-Leitlinien bestehen und die nachfolgenden Kriterien erfüllen (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor): 1. unerklärte LV-Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen oder systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen LV Wanddicke ≥ 15 mm (bzw. ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese) und 2. ein LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg während der Screeningphase im Ruhezustand, nach Valsalva-Manöver, oder nach körperlicher Belastung</p> <p>c. beinhaltet laut Angaben der Vollpublikation zur Studie EXPLORER-HCM [3] die Länder Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien und die Tschechische Republik</p> <p>d. kombinierter Endpunkt definiert als Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Verbesserung pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min CPET und Verbesserung NYHA-Klasse um ≥ 1 oder Verbesserung pVO₂ um ≥ 3 ml/kg/min CPET ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse</p> <p>ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; ESC: European Society of Cardiology; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; EU: Europäische Union; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; LV: linksventrikulär; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|---|
| EXPLORER-HCM | Mavacamten 2,5–15 mg 1-mal täglich, oral + Therapie nach ärztlicher Maßgabe <ul style="list-style-type: none"> ▪ es wurde eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Mavacamten-Dosierung angestrebt (Überwachung mittels Plasmakonzentrationsmessung und Echokardiografie)^a | Placebo 1-mal täglich, oral + Therapie nach ärztlicher Maßgabe |
| <p>Vor-/ Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HOCM-Begleittherapie bestehend aus z.B. Betablockern, Verapamil oder Diltiazem gemäß Leitlinie und nach ärztlicher Maßgabe^b <p>Nicht erlaubte Vor-/ Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Disopyramid oder Ranolazin^c ▪ Kombination aus Beta-Blockern und Verapamil oder Diltiazem^c ▪ invasive Septum-Reduktionstherapie (Myektomie oder TASH)^d ▪ Einsatz eines ICD oder Austausch des Pulsgenerator^e ▪ CYP2C19-Inhibitoren oder starke CYP3A4-Inhibitoren oder Johanniskraut^c ▪ kardiotoxische Medikation z. B. Doxorubicin | | |
| <p>a. Die Dosierungsstufen waren 2,5, 5, 10, 15 mg mit einer Initialdosis von 5 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Eine Dosisreduktion um 1 Stufe (bzw. von 2,5 mg auf Placebo) erfolgte in Woche 6, 8, 10, 14, 20, 24 und 28 bei einer PK zwischen > 700 ng/ml und < 1000 ng/ml, sowie einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe zum Messzeitpunkt 2 Wochen zuvor. In Woche 8 basierte die Dosisreduktion nur auf dem PK-Wert. ▫ Eine Dosiserhöhung um 1 Stufe (maximal 15 mg) erfolgte 2 Wochen nach einer Untersuchung in Woche 8 und 14 bei einer PK < 350 ng/mg, einem LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg und einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe. ▫ Eine Dosisunterbrechung erfolgte bei einer LVEF < 50 % in Ruhe oder einer PK ≥ 1000 ng/ml oder einer 15 %igen Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder einem QTcF-Wert ≥ 520 ms bei einer ventrikulären Depolarisation < 120 ms oder einem QTcF-Wert ≥ 550 ms bei einer ventrikulären Depolarisation ≥ 120 ms. Die Studienmedikation wurde frühestens 6 Wochen nach Dosisunterbrechung mit einer um 1 Stufe niedrigeren Dosis (bzw. von 2,5 mg auf Placebo) für die restliche Studiendauer wieder aufgenommen, wenn die Kriterien für eine Dosisunterbrechung nicht mehr erfüllt waren (Überprüfung frühestens 2 Wochen nach Dosisunterbrechung). Ansonsten wurde für die restliche Studiendauer auf Placebo gewechselt. <p>b. Patienten und Patientinnen sollten medikamentös optimal eingestellt sein, in stabiler, gut verträglicher Dosierung ab ≥ 2 Wochen vor dem Screening. Die Dosis der HOCM-Begleittherapie sollte bis zum Ende der Studie nicht geändert werden, außer es ergaben sich Gründe hinsichtlich der Sicherheit oder Verträglichkeit.</p> <p>c. ab 14 Tage vor Screening</p> <p>d. ab 6 Monate vor Screening</p> <p>e. ab 2 Monate vor Screening</p> <p>ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CYP: Cytochrom 450; ESC: European Society of Cardiology; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; PK: Plasmakonzentration; QTcF: nach Fridericia korrigierte QT-Zeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TASH: transkoronare Ablation der Septumhypertrophie</p> | | |

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung

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

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

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

Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“

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

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

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

Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sollten die Patient:innen alle 12 Wochen untersucht werden. Wenn die LVEF des/der Patient:in bei einem Termin < 50 %

beträgt, ist die Behandlung 4 Wochen lang und so lange zu unterbrechen, bis die LVEF wieder $\geq 50\%$ beträgt.

Dosisänderung bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

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

Anforderung an die Behandlung besonderer Patientengruppen

Ältere Patient:innen

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

Nierenfunktionsstörung

Für Patient:innen mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60–89 mL/min/1,73 m²) bis mäßiger (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine zusätzliche Dosisanpassung an Standarddosis und Titrationsplan erforderlich. Für Patient:innen mit schwerer (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisempfehlung möglich, da Mavacamten bei Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.*
- *Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patient:innen mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp.*
- *Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion, die als symptomatische LVEF < 50 % definiert ist

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

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

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

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

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung negativ inotroper Arzneimittel

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

Embryofetale Toxizität

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

Natriumgehalt

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

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

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

Die Schulungsmaterialien umfassen:

- *Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Gesundheitsberufe – CAMZYOS® (Mavacamten)*
- *Patientenleitfaden zur sicheren Anwendung – CAMZYOS® (Mavacamten)*
- *Patientenkarte zur sicheren Anwendung – CAMZYOS® (Mavacamten)“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| II Tabellenverzeichnis..... | II.3 |
| II Abkürzungsverzeichnis..... | II.4 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | II.5 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | II.5 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.5 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.5 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.5 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU | II.7 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.9 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.9 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung | II.9 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... | II.10 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.10 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.10 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.11 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.11 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.12 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.13 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.14 |
| II 3 Literatur..... | II.15 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.5 |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.9 |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.13 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AMK | Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ESC | European Society of Cardiology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HOCM | hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision |
| LVOT | Linksventrikulärer Ausflusstrakt |
| NYHA | New York Heart Association |
| OPS | Operationen und Prozedurenschlüssel |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SRT | Septumreduktionstherapie |
| WIG2 | Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung |
| ZEG Berlin | Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mavacamten [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (New York Heart Association Klassifizierung[NYHA], Klasse II bis III) HOCM.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass eine zielgerichtete wirksame medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HOCM bisher fehle. Die verfügbaren Therapieoptionen können laut pU lediglich zur Symptomlinderung eingesetzt werden, wobei ihr Einsatz durch Kontraindikationen und Nebenwirkungen limitiert sei. Somit bestünde laut pU ein hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen, unkompliziert zu verabreichenden Pharmakotherapien, die direkt an den Pathomechanismus der HOCM anknüpften und damit die Symptomatik, Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit verbesserten und gut verträglich seien.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Ergebnis (Patientenzahl) |
|----------------|--|---------------------------------|
| 1 | Anzahl Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019 | 32 176–32 884 |
| 2 | Patientinnen und Patienten mit HOCM in NYHA Klasse II–III (59 %) | 18 921–19 465 |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Als Grundlage für die Herleitung der GKV-Zielpopulation hat der pU eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) sowie das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung (ZEG Berlin) beauftragt [2]. Die WIG2-Datenbank umfasst anonymisierte, longitudinale Abrechnungsdaten von rund 4,5 Mio. GKV-Versicherten in Deutschland, aus der laut pU eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentative Stichprobe für die Herleitung verwendet wurde. Die Analyse beinhaltet Abrechnungsdaten, die über die Jahre 2011 bis 2019 gewonnen wurden, um die Prävalenz der HOCM im Jahr 2019 zu bestimmen.

In den nachfolgenden Schritten wird ausschließlich die nach Alter und Geschlecht gewichtete hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der GKV dargestellt. Zur Hochrechnung auf die Anzahl der GKV-Versicherten werden laut pU die Ergebnisse der GKV-Statistik (Stand 14.04.2020) [3] herangezogen. Die Hochrechnung auf die Fallzahlen der Gesamtbevölkerung stellt der pU in dem Dossier zu Modul 3 A dar.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019

Zur Ermittlung der prävalenten Fälle mit HOCM im Jahr 2019 wurden diejenigen Patientinnen und Patienten erfasst, die zum Indexdatum mindestens 18 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Das Indexdatum war dabei definiert als das Anfangsdatum des Quartals, in dem die Aufgreifkriterien für die HOCM erfüllt wurden. Demnach wurden die Patientinnen und Patientinnen mit mindestens 1 gesicherten ambulanten oder stationären Diagnose aufgegriffen, bei denen folgende Codierungen gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bzw. laut pU Codierungen gemäß Operationen und Prozedurenschlüssel (OPS) vorlagen:

- I42.1 (HOCM) oder
- I42.2 (sonstige hypertrophische Kardiomyopathie) und / oder I42.9 (Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet) und mindestens 1 OPS-Codierung, die laut pU eine Septumreduktionstherapie (SRT) einschließt:
 - 8-837.70 selektive Embolisation und / oder Infarzierung: mit Flüssigkeiten
 - 8-837.71 selektive Embolisation und / oder Infarzierung: mit Partikeln oder Metallspiralen
 - 8-837.72 selektive Embolisation und / oder Infarzierung: mit ablösbaren Ballons
 - 8-837.73 selektive Embolisation und / oder Infarzierung: mit Schirmen
 - 8-837.7x selektive Embolisation und / oder Infarzierung: sonstige
 - 5-354.03 subvalvuläre muskuläre Resektion

Insgesamt ermittelt der pU durch diese Vorgehensweise auf die GKV hochgerechnete 32 529 an HOCM erkrankte erwachsene GKV-Versicherte. Der pU adressiert die Unsicherheit der Schätzung zusätzlich über ein 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper-Pearson und gibt schließlich eine Anzahl von 32 176 bis 32 884 GKV-Versicherten mit HOCM an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HOCM und NYHA Klasse II - III

Der pU zieht für die Abschätzung derjenigen Patientinnen und Patienten mit HOCM, die sich in den NYHA-Klassen II bis III befinden, eine Studie von Lu et al. (2018) [4] heran. Die monozentrische Studie basiert auf Patientenregisterdaten des Johns-Hopkins-Krankenhauses in Baltimore, Maryland zum Krankheitsbild der hypertrophen Kardiomyopathie, in welchem Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von Januar 2005 bis Juni 2015 bei Erstvorstellung in das Register aufgenommen wurden, wenn sie die diagnostischen Standardkriterien für eine hypertrophe Kardiomyopathie (ungeklärte linksventrikuläre Hypertrophie mit einer maximalen Wanddicke von 15 mm) erfüllten. Patientinnen und Patienten mit einer bereits erfolgten SRT sowie mit reduzierter Ejektionsfraktion des Herzens von < 50 % wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt lagen Daten zu 705 Patientinnen und Patienten mit labiler hypertropher Kardiomyopathie, HOCM oder hypertropher nicht-obstruktiver Kardiomyopathie vor. Hiervon wiesen 230 Patientinnen und Patienten eine HOCM auf, von denen 59 % (136 Patientinnen und Patienten) den NYHA-Klasse II bis III zugeordnet wurden. Angewendet auf die hochgerechnete GKV-Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 19 192 Patientinnen und Patienten. Auch hier legt der pU ein 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper-Pearson zugrunde und gibt letztlich eine Anzahl von 18 921 bis 19 465 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Allerdings ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert.

Zu Schritt 1: Anzahl Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019

Die festgelegten Aufgreifkriterien zur Herleitung der Patientinnen und Patienten mit HOCM gehen mit Einschränkungen einher, die zu Unsicherheit führen. Wie der pU selber in Modul 3 A ausführt, werden operative SRT bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben. Dies betrifft laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Patientinnen und Patienten mit einem Gradienten von ≥ 50 mmHg, die moderate bis schwere Symptome (NYHA III bis IV) und / oder wiederholte Synkopen unter Belastung trotz maximal tolerierter Pharmakotherapie aufweisen [5]. Somit könnten über das Aufgreifkriterium der ICD-10-Codierung I42.2 bzw. I42.9 in Kombination mit SRT minderschwere Fälle von HOCM nicht erfasst worden sein.

Außerdem besteht zusätzlich Unsicherheit, da unter der Codierung I42.2 die hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie aufgeführt ist. Darüber hinaus wurden in der Routinedatenanalyse [2] die Patientinnen und Patienten, die im jeweiligen Jahr sowohl die Kriterien für die nicht-obstruktive Kardiomyopathie als auch für HOCM erfüllten, der HOCM zugeordnet.

Ebenso sei angemerkt, dass die Annahme eines durchgängigen Versichertenstatus unter anderem zu einem Ausschluss von im Betrachtungsjahr verstorbenen HOCM-Patientinnen und Patienten geführt haben kann. Darüber hinaus findet durch die einmalige gesicherte Diagnose als Aufgreifkriterium keine Diagnosevalidierung statt.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben ausschließlich auf das Jahr 2019 beziehen. Somit ist vor dem Hintergrund der vom pU dargestellten leicht ansteigenden Prävalenz (siehe Abschnitt II 1.3.4) davon auszugehen, dass die Patientenzahlen für das Jahr 2023 höher liegen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NYHA Klasse II und III

Der Anteilswert von 59 % ist insgesamt als unsicher einzustufen:

Zum einen wurden in der Studie von Lu et al. (2018) [4] Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen eine SRT bereits erfolgte oder bei denen eine reduzierte Ejektionsfraktion des Herzens von $< 50\%$ vorlag. Hierdurch ist die Übertragbarkeit des Anteilswert auf die Patientengruppe aus dem vorigen Schritt, bei denen unter anderem eine SRT erfolgte, fraglich.

Zum anderen wurden in der Studie von Lu et al. (2018) [4] neben Patientinnen und Patienten mit HOCM und hypertropher nicht-obstruktiver Kardiomyopathie auch solche mit labiler hypertropher Kardiomyopathie eingeschlossen, definiert über einen Linksventrikulären-Ausflusstrakt(LVOT)-Gradienten von < 30 mmHg in Ruhe und ≥ 30 mmHg bei Stress. Dieser provozierte Stress wurde unter anderem durch Valsalva-Manöver induziert. Der Leitlinie [6] ist zu entnehmen, dass eine Obstruktion als ein LVOT-Gradient ≥ 30 mmHg in Ruhe oder unter Provokation definiert ist. Demnach könnte ein Teil der Patientinnen und Patienten, die gemäß der Studie von Lu et al. [4] als solche mit labiler hypertropher Kardiomyopathie eingestuft wurden, ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $< 55\%$ eine Behandlung laut Fachinformation [1] nicht eingeleitet werden darf.

Gesamtbewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt unsicher. In den jeweiligen Schritten finden sich neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren. Das Ausmaß dieser gegenläufigen Effekte kann nicht quantifiziert werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU übernimmt die Annahme aus der WIG2-Routinedatenanalyse [2], dass sich die aus der GKV-Routinedatenanalyse ableitbare Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der HOCM der Jahre 2011 bis 2019 auch für die Jahre 2024 bis 2028 fortsetzt. Demnach geht der pU von einer leicht ansteigenden Prävalenz und Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit HOCM aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten^a | Kommentar |
|--|---|--|---|
| Mavacamten | erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA Klasse II–III) HOCM | 18 921–19 465 | Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Es liegen neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren vor, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. |
| a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der G-BA führt aus, dass in der Leitlinie [6] zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Calciumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem) empfohlen werden, sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden. Weiterhin gibt der G-BA an, dass außer dem Arzneimittel Propranolol [7] kein Wirkstoff für das vorliegende Anwendungsgebiet spezifisch zugelassen und der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch notwendig ist.

Der pU macht Angaben zu den nicht vasodilatierenden Betablockern Propranolol, Metoprololsuccinat und Bisoprolol sowie zu den Calciumkanalblockern Verapamil und Diltiazem.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Mavacamten und Propranolol entsprechen den Fachinformationen [1,7]. Der pU geht für Mavacamten und alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Mavacamten entsprechen der Fachinformation [1].

Für Propranolol gibt der pU die korrekte Verbrauchsspanne pro Tag gemäß Fachinformation [7] an. Zur Erreichung der Dosisuntergrenze von 30 mg pro Tag legt er Tabletten à 40 mg zugrunde (entsprechend 3-mal 0,25 Tabletten pro Tag, da laut Fachinformation [7] die Tablette mittels Kreuzbruchkerbe geviertelt werden kann). Die Dosisuntergrenze von 30 mg pro Tag kann auch mit 3 Tabletten à 10 mg Propranolol erreicht werden.

Da den Fachinformationen zu den nicht vasodilatierenden Betablockern Metoprololsuccinat und Bisoprolol [8,9] sowie den Calciumkanalblockern Verapamil und Diltiazem [10,11] keine Angaben zur Dosierung in der Indikation HOCM vorliegen, greift der pU auf Angaben aus der Literatur zurück.

Für Metoprololsuccinat und Bisoprolol legt er Angaben zur Minimal- und Maximaldosis aus der Vergleichstabelle für Betablocker der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (Stand 25.05.2020) [12] zugrunde. Für Metoprololsuccinat gibt er eine Verbrauchsspanne von 47,5 mg bis 190 mg pro Behandlungstag an. Zur Erreichung der Dosisuntergrenze von 47,5 mg pro Tag teilt der pU die Tabletten mit einer Wirkstärke von 95 mg. Die Dosisuntergrenze kann auch mit 1 Tablette à 47,5 mg Metoprololsuccinat erreicht werden. Für Bisoprolol legt der pU eine Verbrauchsspanne von 5 mg bis 20 mg pro Behandlungstag zugrunde. Zur Erreichung der Dosisuntergrenze von 5 mg pro Tag teilt er die Tabletten à 10 mg. Die Dosisuntergrenze kann auch mit 1 Tablette à 5 mg Bisoprolol erreicht werden.

Für Verapamil und Diltiazem entnimmt der pU die minimalen und maximalen Verbrauchsangaben der European Society of Cardiology (ESC)-Guideline aus dem Jahr 2014 zur hypertrophen Kardiomyopathie [13]. Für Verapamil setzt er eine Verbrauchsspanne mit 3-mal täglich 40 mg bis 2-mal täglich 240 mg an. Zur Erreichung der Dosisuntergrenze von 120 mg pro Tag teilt der pU die Tabletten à 80 mg. Die Dosisuntergrenze kann auch mit Tabletten à 40 mg Verapamil erreicht werden. Für Diltiazem liefert der pU auf Basis der ESC-Leitlinie [13] eine Verbrauchsspanne von 60 mg 3-mal täglich bis 90 mg 4-mal täglich.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mavacamten entsprechen den Angaben der Lauer-Taxe vom 01.08.2023, der erstmaligen Listung. Die Angaben zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

Für die Wirkstoffe Propranolol, Metoprololsuccinat, Bisoprolol und Verapamil kann die Untergrenze der Tagesdosis mit ganzen Tabletten zu geringeren Wirkstoffstärken erreicht werden. Dies führt insgesamt zu höheren Kosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Mavacamten erwähnt der pU zusätzliche GKV-Leistungen in Form einer Genotypisierung der Patientinnen und Patienten vor Behandlungsbeginn zur individuellen Dosisfestlegung, legt hierfür allerdings keine Kosten zugrunde, da diese Untersuchung im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) nicht abgebildet wird. Ferner entnimmt der pU der Fachinformation [1] Echokardiografie-Untersuchungen zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (3-mal im 1. Quartal zu Beginn der Behandlung; 1-mal alle weiteren Quartale). Der pU setzt im Rahmen der Erhaltungstherapie hierfür pro Quartal die EBM-Ziffern 13541, 13542 und 13545 an. Die Angaben des pU sind weitestgehend plausibel.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Mavacamten Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 25 606,60 € bis 25 638,28 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel, die Angaben zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage des vom pU veranschlagten Verbrauchs plausibel. Für Propanolol, Metoprololsuccinat, Bisoprolol und Verapamil können sich jeweils in der Untergrenze höhere Kosten ergeben, sofern die Tagesdosierung mit ganzen Tabletten zu geringerer Wirkstoffstärke verabreicht wird.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| Mavacamten | erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA Klasse II–III) HOCM | 25 196,08 | 410,52–442,20 | 0 | 25 606,60–25 638,28 | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe | | | | | | |
| nicht vasodilatierende Betablocker: | erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA Klasse II–III) HOCM | | | | | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind auf Grundlage des vom pU veranschlagten Verbrauchs plausibel. Für Propanolol, Metoprololsuccinat, Bisoprolol und Verapamil können sich jeweils in der Untergrenze höhere Kosten ergeben, sofern die Tagesdosierung mit ganzen Tabletten zu geringerer Wirkstoffstärke verabreicht wird. |
| Propanolol | | 46,02–245,43 | 0 | 0 | 46,02–245,43 | |
| Metoprololsuccinat | | 27,59–61,39 | 0 | 0 | 27,59–61,39 | |
| Bisoprolol | | 25,04–100,16 | 0 | 0 | 25,04–100,16 | |
| Calciumkanalblocker: | | | | | | |
| Verapamil | | 83,06–183,23 | 0 | 0 | 83,06–183,23 | |
| Diltiazem | 236,85–315,94 | 0 | 0 | 236,85–315,94 | | |
| a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt an, dass der zukünftige Einsatz von Mavacamten durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und Patientenpräferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst wird und daher keine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils möglich sei. Gleichwohl benennt er die Kontraindikationen laut Fachinformation [1], liefert Angaben zu Therapieabbrüchen und schildert, dass die Behandlung mit Mavacamten aufgrund der oralen Gabe überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt. Lediglich im Fall einer anderen, stationär zu behandelnden Erkrankung erfolge die Gabe mit Mavacamten ebenfalls stationär.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma. CAMZYOS Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung. Study Report - Epidemiology, Treatment Patterns, and Burden of Illness Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in Germany - A Retrospective Claims Database Study [unveröffentlicht]. 2023.
3. Bundesgesundheitsministerium. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
4. Lu DY, Pozios I, Haileselassie B et al. Clinical Outcomes in Patients With Nonobstructive, Labile, and Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2018; 7(5). <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006657>.
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. ESC Pocket Guidelines - Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie [online]. 2014 [Zugriff: 26.06.2023]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/33_2014_pocket_leitlinien_hypertrophe_kardiomyopathie.pdf.
6. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2020; 76(25): e159-e240. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>.
7. Puren Pharma. Propranolol PUREN. 2019.
8. Mylan Germany. Metoprololsuccinat dura 47,5 mg,-/ 95 mg/- 190 mg. 2009.
9. Merck Serono. Concor 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg. 1999.
10. Mylan Healthcare. Isoptin 80 mg Filmtabletten. 1985.
11. Pfizer Pharma. Dilzem 120 mg/180 mg retard. 1993.
12. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker. Vergleichstabelle: Betablocker [online]. 2020 [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://www.abda.de/>.

13. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35(39): 2733-2779. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.