

Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)

Addendum zum Projekt A23-76
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM

Projekt: A23-132

Version: 1.0

Stand: 11.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1699

DOI: 10.60584/A23-132

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) – Addendum zum Projekt A23-76

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.12.2023

Interne Projektnummer

A23-132

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-132>

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); Addendum zum Projekt A23-76 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-132>.

Schlagwörter

Mavacamten, Kardiomyopathie – Hypertrophische, Nutzenbewertung, NCT03470545

Keywords

Mavacamten, Cardiomyopathy – Hypertrophic, Benefit Assessment, NCT03470545

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Merlin Bittlinger
- Moritz Felsch
- Simone Johner
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eingeschlossene Studien	2
2.2 Studiencharakteristika.....	3
2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	9
2.3.2 Verzerrungspotenzial	12
2.3.3 Ergebnisse.....	15
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	21
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	22
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	22
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.5 Zusammenfassung.....	26
3 Literatur	27
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	4
Tabelle 3: Angaben zu Begleittherapien mit Betablockern oder Calciumkanalblockern – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe	7
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	10
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe	16
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe	17
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	23
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe	25
Tabelle 11: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	31
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	32
Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten+ Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing (kardiopulmonale Belastungsuntersuchung)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCMSQ	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire
HOCM	Hypertrophic obstructive Cardiomyopathy (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left ventricular Outflow Tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt)
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
pVO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RPE	Received Perception of Exertion
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.12.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-76 (Mavacamten – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2,3] durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Sensitivitätsanalysen der Teilpopulation der Studie EXPLORER-HCM unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung der Nutzenbewertung in A23-76 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Mavacamten im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (New York Heart Association [NYHA]-Klassifizierung, Klasse II – III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM).

In seinem Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) EXPLORER-HCM vor [4]. Für einen großen Teil der Gesamtpopulation der Studie war unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten haben. Dies lag an inkonsistenten Angaben zur Begleittherapie der Patientinnen und Patienten innerhalb des Dossiers. Unter Zugrundelegung der Angaben zur Begleittherapie der HOCM im Studienbericht hatten 34 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Therapie der HOCM entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten. Zur Bewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten notwendig, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU weitere Daten nachgereicht [2,3,5]. Diese legen zum einen die Gründe für die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Begleittherapie in den verschiedenen Teilen des Dossiers nachvollziehbar dar. Zum anderen legt der pU eine Sensitivitätsanalyse der Teilpopulation an Patientinnen und Patienten vor, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden (vom pU als rITT-Population bezeichnet).

Die nachgereichten Ergebnisse der Teilpopulation werden im Folgenden bewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Alle Angaben in den nachfolgenden Abschnitten beziehen sich auf die Teilpopulation (N = 210), außer es wird explizit auf die Gesamtpopulation (N = 251) verwiesen.

2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MYK-461-005 (EXPLORER-HCM ^d)	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9-14]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Mavacamten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie EXPLORER-HCM und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen RCT EXPLORER-HCM findet sich in der Dossierbewertung A23-76 [1].

Relevante Teilpopulation

In der Gesamtpopulation der Studie EXPLORER-HCM (N = 251) sind nicht alle Patientinnen und Patienten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden (siehe auch Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Mit den Stellungnahmen legt der pU die Ergebnisse einer Teilpopulation (N = 210) derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zu Studienbeginn eine Behandlung entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine solche Therapie erhalten haben, ist adäquat und betrifft im Vergleichsarm 22 % der Patientinnen und Patienten.

In der Studie EXPLORER-HCM finden sich sowohl Angaben zur Begleittherapie, die spezifisch für die Behandlung der HOCM eingesetzt wurde, als auch Angaben zu jeglichen Begleittherapien. Bei der Bildung der Teilpopulation hat der pU diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die jegliche Begleittherapie mit einem der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Wirkstoffe bekommen haben. Daraus ergibt sich die Unsicherheit, ob diejenigen Patientinnen und Patienten, die die Begleitbehandlung nicht spezifisch für die

Behandlung der HOCM erhalten haben (28 % bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie), adäquat im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Die Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen und die beschriebene Unsicherheit bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N ^a = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N ^a = 100
EXPLORER-HCM		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	58 (11)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	38 / 62
Abstammung, n (%)		
weiß	104 (95)	90 (90)
andere ^b	6 (5) ^c	10 (10) ^c
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]		
Median [Q1; Q3]	4,5 [2,0; 10,7]	6,5 [3,5; 9,8]
MW (SD)	7,3 (7,5)	7,4 (6,1)
BMI [kg/m ²], Median [Q1; Q3]	29,4 [27,1; 31,6]	28,7 [25,6; 32,5]
HOCM-Begleittherapie zu Baseline		
Betablocker, n (%)	85 (77)	83 (83)
Calciumantagonisten ^d , n (%)	25 (23)	17 (17)
LVEF in Ruhe, n (%)		
< 75 %	60 (55)	56 (56)
≥ 75 %	50 (45)	44 (44)
LVOT-Gradient in Ruhe, n (%)		
≤ 30 mmHg	30 (27)	29 (29)
> 30 mmHg	80 (73)	71 (71)
maximale Wanddicke des linken Ventrikels [mm], MW (SD)	19,8 (3,8)	19,8 (3,3)
NYHA-Klasse, n (%)		
II	82 (75)	70 (70)
III	28 (25)	30 (30)
Therapieabbruch, n (%)	keine Angaben ^e	
Studienabbruch, n (%)	keine Angaben ^{f, g}	

Tabelle 2: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N^a = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N^a = 100
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. andere umfasst Patientinnen und Patienten der folgenden Abstammungen: schwarz / afroamerikanisch, Ureinwohner Amerikas / Alaskas, asiatisch und unbekannt c. eigene Berechnung d. eingeschränkt auf Calciumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ. e. In der Gesamtpopulation haben 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (3 %) und 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (2 %) die Therapie abgebrochen. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: UEs (2 vs. 0). f. In der Gesamtpopulation haben 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (3 %) und 2 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (2 %) die Studie abgebrochen. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: UEs (2 vs. 0) g. Im Rahmen der Pandemie mit COVID-19 haben insgesamt 67 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation (27 %; Interventions- vs. Kontrollarm: 31 [25 %] vs. 36 [28 %]) zu Woche 38 die Visite telefonisch statt vor Ort absolviert. Diese Patientinnen und Patienten wurden vom pU als Studienabbrecher kategorisiert, obwohl sie die Studie abgeschlossen haben.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HOCM: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; m: männlich; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 58 Jahre alt, mehrheitlich männlich und überwiegend weißer Abstammung. Die bisherige Krankheitsdauer der HOCM betrug im Mittel etwas mehr als 7 Jahre. Alle Patientinnen und Patienten erhielten einen Betablocker oder Calciumkanalblocker als HOCM-Begleittherapie. Bei 45 % der Patientinnen und Patienten lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in Ruhe ≥ 75 %. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten zeigte eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgrund ihrer Herzerkrankung (NYHA-Klasse II). Die restlichen Patientinnen und Patienten (25 % im Interventions- und 30 % im Vergleichsarm) hatten eine höhergradigere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgrund ihrer Herzerkrankung (NYHA-Klasse III). Wie viele dieser Patientinnen und Patienten gleichzeitig einen Linksventrikulären-Ausflusstrakt(LVOT)-Gradient > 50 mmHg zeigten, und damit entsprechend der Leitlinienempfehlungen [15] potenziell Kandidaten für eine invasive Therapie wären, ist unklar. In der Gesamtpopulation brachen insgesamt wenige Patientinnen und Patienten (ca. 3 %) die Therapie bzw. Studie vorzeitig ab. Der pU legte keine Angaben zum Therapie- oder Studienabbruch der Teilpopulation vor.

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 [15,16] 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 (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.

Da nicht alle Patientinnen und Patienten der Studie EXPLORER-HCM eine Begleitbehandlung der HOCM bzw. eine Begleitbehandlung mit einem der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Wirkstoff erhalten haben, legt der pU mit den Stellungnahmen eine entsprechend zugeschnittene Teilpopulation vor. Tabelle 3 zeigt die vorliegenden Angaben zur Begleittherapie für diese Teilpopulation (bezogen auf die Angaben zu jeglicher Begleittherapie, ohne Einschränkung auf die Indikation der HOCM).

Tabelle 3: Angaben zu Begleittherapien mit Betablockern oder Calciumkanalblockern^a – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapien mit Betablockern oder Calciumkanalblockern n (%)	
	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 100
EXPLORER-HCM		
Betablocker	87 (79,1)	83 (83)
Bisoprolol	25 (22,7)	20 (20)
Bisoprolol fumarat	5 (4,5)	10 (10)
Metoprolol	21 (19,1)	19 (19)
Metoprolol succinat	20 (18,2)	21 (21)
Metoprolol tartrat	6 (5,5)	6 (6)
Atenolol	6 (5,5)	5 (5)
Nadolol	3 (2,7)	2 (2)
Propranolol	4 (3,6)	1 (1)
Propranolol hydrochlorid	2 (1,8)	0 (0)
Sotalol	1 (0,9)	2 (2)
Esmolol	1 (0,9)	0 (0)
Labetolol ^c	1 (0,9)	0 (0)
Calciumkanalblocker	29 (26,4)	21 (21)
Verapamil	18 (16,4)	11 (11)
Verapamil hydrochlorid	3 (2,7)	3 (3)
Diltiazem	3 (2,7)	2 (2)
Diltiazem hydrochlorid	3 (2,7)	4 (4)
Amlodipin ^c	2 (1,8)	1 (1)
Amlodipin besilat ^c	1 (0,9)	0 (0)
<p>a. Die Begleitmedikation ist definiert als eine Medikation, die an oder nach der 1. Dosis der Studienmedikation abgesetzt wurde oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht abgeschlossen war.</p> <p>b. Klassifikation nach ATC-Code</p> <p>c. Der vasodilatierende Betablocker Labetolol sowie der Calciumkanalblocker Amlodipin sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; min: mindestens; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie mit Betablockern oder Calciumkanalblockern; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Aus den nachgereichten Angaben zur Teilpopulation geht hervor, dass 79 % der Patientinnen und Patienten im Mavacamten-Arm und 83 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm im Studienverlauf einen Betablocker erhalten haben, wobei es sich bis auf die Begleittherapie von 1 Patientin oder Patient ausschließlich um nicht vasodilatierende Betablocker handelte. Des Weiteren erhielten 26 % der Patientinnen und Patienten im Mavacamten-Arm und 21 %

der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm im Studienverlauf einen Calciumkanalblocker (fast ausschließlich Verapamil oder Diltiazem).

Angaben zur Änderung und Abbruch der Begleittherapie im Studienverlauf wurden vom pU für die Teilpopulation nicht vorgelegt. In der Gesamtpopulation kam es im Studienverlauf nur in wenigen Fällen zu einem Abbruch (< 1 % nur im Mavacamten-Arm) oder Wechsel (3 % im Mavacamten-Arm vs. < 1 % im Kontrollarm) der Medikation. In ca. 10 % der Patientinnen und Patienten (9 % im Mavacamten-Arm vs. 10 % im Kontrollarm) erfolgte mindestens 1 Dosisanpassung der Begleittherapie in der Gesamtpopulation [1].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EXPLORER-HCM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EXPLORER-HCM als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass das Patientenkollektiv der Studie EXPLORER-HCM dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht [17]. Alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden im Vereinigten Königreich, in Europa, Israel oder in den USA rekrutiert und behandelt. Laut pU erfolgte die Behandlung der HOCM insbesondere mit Arzneimitteln, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Das in der Studie EXPLORER-HCM verwendete Dosierungsschema basierend auf den Parametern LVOT-Gradienten (Wirksamkeit) und LVEF (Verträglichkeit) und der zusätzlichen Messung der Plasmakonzentration von Mavacamten wurde dem pU zufolge im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von Mavacamten weiterentwickelt. Dem pU zufolge stellte der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Quintessenz der

Untersuchung im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens abschließend fest, dass mit beiden Dosierungsschemata eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden könne [18].

Des Weiteren gibt der pU an, dass darüber hinaus während des Zulassungsverfahrens in Abstimmung mit der EMA ein adaptiertes Dosierungsschema für langsame CYP2C19-Metabolisierer festgelegt wurde. In der Studie EXPLORER-HCM wurden 2 Patientinnen und Patienten im Mavacamten-Arm (1,6 %) und 3 Patientinnen und Patienten im zVT-Arm (2,3 %) als langsame CYP2C19-Metabolisierer klassifiziert. Dieser Anteil deckt sich dem pU nach mit dem zu erwartenden Anteil an langsamen CYP2C19-Metabolisierern von etwa 2 % im deutschen Versorgungskontext [19,20].

Der pU geht in der Gesamtschau somit von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Belastungsempfinden (Received Perception of Exertion [RPE]-Skala nach Borg)
 - Symptomatik
 - Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)
 - Patient Global Impression of Change (PGIC)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Störung in der Systole (bevorzugter Begriff [PT], SUEs)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg) ^b	Symptomatik (HCMSQ)	Symptomatik (PGIC, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Störung in der Systole (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs
EXPLORER-HCM	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^d
<p>a. Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen b. erhoben während der CPET c. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkung zu den eingeschlossenen Endpunkten

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg)

In der Studie EXPLORER-HCM wurde zum Screening und zu Woche 30 jeweils eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung (CPET) mit sukzessiv ansteigender Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer mit angeschlossenem Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt (max. 11 Stufen mit je 2-minütiger Dauer). Dabei sollten die Patientinnen und Patienten (nach 5 Minuten in Rückenlage und 2 Minuten Stehen) jeweils vor und minütlich während der Untersuchung ihr Belastungsempfinden auf einer RPE-Skala nach Borg von 6 bis 20 angeben (6: „überhaupt nicht anstrengend“, 20: „maximal anstrengend“). Der Belastungstest konnte von der Patientin oder dem Patienten oder der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt bei anormalen klinischen Symptomen oder anormalem EKG

vorzeitig beendet werden. Das Belastungsempfinden, erhoben mittels RPE-Skala nach Borg, war nicht als Endpunkt im Studienprotokoll oder statistischem Analysenplan präspezifiziert. Als Auswertung legt der pU die Veränderung des Belastungsempfindens (Fläche unter der Borg-Kurve) zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn mittels ANCOVA vor.

Die körperliche Belastbarkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die RPE-Skala nach Borg und die vom pU vorgelegte Auswertung werden trotz der fehlenden Präspezifikation als geeignet zur Erfassung des Belastungsempfindens angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU stellt darüber hinaus die maximale Belastungszeit der Patientinnen und Patienten dar. Da diese bereits in die RPE-Skala nach Borg eingeht, wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Symptomatik (HCMSQ Gesamtscore)

Der HCMSQ ist ein für Patientinnen und Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie entwickelter validierter Fragebogen [21,22], mit dem die krankheitsspezifischen Symptome Kurzatmigkeit, Fatigue, Palpitationen, Brustschmerzen, Schwindel und Synkopen erhoben werden. Der Fragebogen (Version 1.0) umfasst insgesamt 11 Items, von denen gemäß Scoring für die finale Version (Version 2.0) 9 Items in den Domänen Kurzatmigkeit, Müdigkeit und kardiovaskuläre Symptome zusammengefasst werden. Der Gesamtscore fasst die 3 Domänen als gewichtete Summe zusammen (Skalenspannweite: 0 bis 12,5). Der pU legt für die relevante Teilpopulation ausschließlich stetige Analysen mittels MMRM-Modell vor.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Der PGIC und PGIS bestehen jeweils aus einer einzigen Frage, mittels der die Patientinnen und Patienten die Schwere der Symptomatik bzw. deren Veränderung bewerten konnten. Mit dem PGIS sollten die Patientinnen und Patienten die Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“) in Bezug auf die vergangene Woche angeben. Mit dem PGIC sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Symptomschwere auf einer siebenstufigen Skala („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) in Bezug auf die Symptomschwere vor der 1. Einnahme der Studienmedikation angeben. Für beide Instrumente legt der pU Auswertungen zu jeglicher Verbesserung zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)

Der KCCQ ist ein etabliertes und validiertes Instrument in der Indikation Herzinsuffizienz. Die Validierungsstudie [23] zeigt, dass der KCCQ auch in der Indikation HCM valide eingesetzt werden kann.

Der pU legt für die relevante Teilpopulation ausschließlich stetige Analysen mittels MMRM-Modell vor.

Anmerkung zu weiteren vom pU eingeschlossenen Endpunkten

Primärer kombinierter Endpunkt

Der vom pU vorgelegte primäre kombinierte Endpunkt zum klinischen Ansprechen wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten Verbesserung des Werts der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) um $\geq 1,5$ ml/kg/min in der CPET und Verbesserung der NYHA-Klasse um ≥ 1 oder Verbesserung des pVO_2 -Werts um ≥ 3 ml/kg/min in der CPET ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse. Die Komponente des pVO_2 -Werts ist als Laborparameter nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine Nachweise für die Verwendung des pVO_2 -Werts als valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Die NYHA-Klasse als 2. Komponente des kombinierten Endpunkts dient vorwiegend der Klassifikation des Schweregrads der Erkrankung. Diese Einteilung bildet etwaige Folgekomplikationen und Symptome der Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ab. Darüber hinaus sind Ereignisse der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität selbst direkt messbar und werden über andere relevante Endpunkte erfasst. Der primäre kombinierte Endpunkt zum klinischen Ansprechen wird daher nicht zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg) ^b	Symptomatik (HCMSQ)	Symptomatik (PGIC)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Störung in der Systole (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs
EXPLORER-HCM	N	– ^c	H ^{d, e}	H ^d	N	H ^d	H ^d	H ^d	N	N	– ^c	–

a. Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen
b. erhoben während der CPET
c. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor.
d. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten
e. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist möglich, weil die präsentierten Analysen von den a priori geplanten Analysen abweichen.

CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; H: hoch; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: niedrig; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Störung in der Systole (PT, SUEs) legt der pU für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik (PGIC) und zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs) als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Belastungsempfinden (erhoben mittels RPE-Skala nach Borg), Symptomatik (erhoben mittels HCMSQ und PGIS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird aufgrund des hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten als hoch eingestuft. Für das Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg) ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung erhöht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie EXPLORER-HCM zunächst maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es liegen jedoch verschiedene Aspekte vor, die zu einer Verringerung der Aussagesicherheit der Studie EXPLORER-HCM führen. Diese werden im Folgenden beschrieben.

So bestehen zum einen Unsicherheiten hinsichtlich der zulassungskonformen Dosierung von Mavacamten. Wie bereits in der Nutzenbewertung A23-76 [1] beschrieben, unterscheidet sich das in der Studie verwendete Dosierungsschema dahin gehend von der Fachinformation [17], als dass es zusätzlich zu den Parametern LVOT-Gradient und LVEF auch die Plasmakonzentration von Mavacamten berücksichtigt wurde. Des Weiteren 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 lässt sich nicht abschätzen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Unterschiede eine Bewertung der Studie insgesamt ausschließen. Die dennoch verbleibenden Unsicherheiten werden in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Zum anderen bestehen weiterhin Unsicherheiten bezüglich der optimalen Einstellung der Begleittherapie. Es ist unklar, ob die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, zu Studienbeginn und im Studienverlauf optimal eingestellt waren. Der pU hat auch innerhalb des Stellungnahmeverfahrens keine weiteren Angaben dazu gemacht, ob beispielsweise alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf die maximal tolerierte Dosis an Betablockern eingestellt waren, oder ob bei den 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 weiterhin unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine optimal angepasste Begleittherapie erhalten haben (siehe auch Nutzenbewertung A23-76 [1]).

Schließlich haben nicht alle Patientinnen und Patienten die Begleittherapie mit nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern, basierend auf der Indikation HOCM, erhalten. Die Teilpopulation umfasst auch Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Wirkstoffen behandelt wurden. Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um zu bewerten, ob die verwendete Dosierung der Begleittherapie auch für die HOCM optimal war.

Infolge der beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit herabgestuft, sodass in der vorliegenden Datensituation zu allen Endpunkten maximal Anhaltspunkte vergeben werden können.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II – III) HOCM zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EXPLORER-HCM					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a	k. A.				
Morbidität					
Symptomatik					
PGIC ^b	102	87 (85,3)	88	47 (53,4)	1,62 [1,31; 2,00]; < 0,001 ^c
PGIS ^d	98	53 (54,1)	86	32 (37,2)	1,54 [1,12; 2,12]; 0,008 ^c
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	110	99 (90)	100	83 (83)	–
SUEs	110	14 (12,7)	100	8 (8)	1,65 [0,70; 3,86]; 0,252 ^c
Abbruch wegen UEs	110	2 (1,8)	100	1 (1)	1,94 [0,17; 22,18]; 0,594 ^c
Störung in der Systole (PT, SUEs) ^f	k. A.				
<p>a. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Ereignis (0,8 %) im Kontrollarm auf. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen.</p> <p>b. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“) zu Woche 30</p> <p>c. Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); 95 %-KI und p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation</p> <p>d. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung der Symptomschwere auf einer fünfstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“) zu Woche 30 gegenüber Studienbeginn</p> <p>e. Nebenwirkungen wurden im gesamten Studienverlauf bis Woche 38 (Studienende) erhoben.</p> <p>f. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. In der Gesamtpopulation trat 1 Ereignis (0,8 %) im Interventionsarm auf.</p> <p>HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
EXPLORER-HCM							
Morbidity							
Belastungs- empfinden (RPE- Skala nach Borg) ^b	97	356,2 (38,0)	-8,3 [-14,7; -1,9] ^c	88	352,4 (39,4)	2,6 [-4,1; 9,2] ^c	-10,85 [-18,70; -3,01]; 0,007 ^c SMD [95 %-KI]: -0,40 [-0,69; -0,11]
<i>Maximale Belastungszeit (ergänzend dargestellt)^d</i>	107	10,1 (4,1)	0,9 [0,4; 1,4] ^c	98	10,4 (4,2)	0,3 [-0,2; 0,9] ^c	0,60 [-0,04; 1,23]; 0,064 ^c
Symptomatik							
HCMSQ Gesamtscore ^e	94	3,1 (1,5)	-1,3 [-1,6; -1,0] ^f	82	2,9 (1,8)	-0,5 [-0,8; -0,1] ^f	-0,87 [-1,25; -0,48]; < 0,001 ^f SMD [95 %-KI]: -0,67 [-0,97; -0,37]
Kurzatmig- keit	94	4,7 (2,5)	-2,3 [-2,8; -1,8] ^f	82	4,3 (3,1)	-0,5 [-1,1; 0,0] ^f	-1,75 [-2,43; -1,07] ^f
Fatigue	94	1,3 (0,7)	-0,4 [-0,6; -0,3] ^f	82	1,3 (0,8)	-0,2 [-0,4; -0,1] ^f	-0,23 [-0,41; -0,05] ^f
kardio- vaskuläre Symptome	94	1,7 (1,5)	-0,8 [-1,1; -0,6] ^f	82	1,7 (1,6)	-0,3 [-0,5; 0,0] ^f	-0,57 [-0,88; -0,26] ^f
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^g	89	70,5 (19,1)	9,0 [5,1; 12,9] ^f	77	68,2 (19,8)	1,3 [-2,8; 5,5] ^f	7,62 [2,55; 12,69]; 0,003 ^f SMD [95 %-KI]: 0,46 [0,15; 0,77]

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ-OSS ^h	87	67,6 (17,3)	15,0 [11,7; 18,3] ^f	76	65,2 (19,7)	6,4 [3,0; 9,9] ^f	8,58 [4,49; 12,66]; < 0,001 ^f SMD [95 %-KI]: 0,64 [0,33; 0,96]
körperliche Einschränkung	87	71,2 (18,3)	13,0 [9,2; 16,7] ^f	76	70,3 (19,6)	1,9 [-2,1; 5,8] ^f	11,11 [6,34; 15,89] ^f
psychische Lebensqualität	87	55,8 (23,7)	17,8 [13,4; 22,1] ^f	76	54,4 (22,3)	9,0 [4,5; 13,5] ^f	8,75 [3,31; 14,18] ^f
soziale Einschränkung	87	72,1 (21,2)	14,5 [10,3; 18,6] ^f	76	67,4 (24,5)	6,0 [1,6; 10,4] ^f	8,47 [3,19; 13,74] ^f
Symptome (KCCQ-TSS)	87	71,4 (16,8)	12,8 [9,3; 16,2] ^f	76	68,7 (21,8)	6,2 [2,6; 9,8] ^f	6,56 [2,25; 10,87] ^f
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten beurteilen ihr subjektives Belastungsempfinden während der CPET minütlich auf der RPE-Skala nach Borg von 6 (überhaupt nicht anstrengend) bis 20 (maximal anstrengend) zu Studienbeginn und Woche 30. Die Fläche unter den Borg-Scores ergibt einen Wertebereich zwischen 132 bis 440. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten ein geringeres Belastungsempfinden.</p> <p>c. Kovarianzanalyse adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn sowie den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); die MD stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Änderungen von Studienbeginn zu Woche 30 dar.</p> <p>d. Dauer zwischen Beginn und regulärem Ende der CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 12,5).</p> <p>f. MMRM adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn sowie nach den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer); die MD stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Änderungen von Studienbeginn zu Woche 30 dar.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p>							

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe			Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 30 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OSS: Gesamtsummenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TSS: total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten (siehe Abschnitt 2.3.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität legt der pU keine Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, vor. In der Gesamtpopulation ist lediglich 1 Todesfall im Vergleichsarm aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg)

Für das Belastungsempfinden (ermittelt mittels RPE-Skala nach Borg) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (HCMSQ Gesamtscore)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen mittels HCMSQ, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Symptomatik (PGIC und PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen mittels PGIC und PGIS, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Störung in der Systole (PT, SUEs)

Für den Endpunkt Störung in der Systole (PT, SUEs) legt der pU keine Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, vor. In der Gesamtpopulation ist lediglich 1 Ereignis im Interventionsarm aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (≤ 49 Jahre vs. 50 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- NYHA-Klasse zur Baseline (NYHA-Klasse II vs. III)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik bzw. dem Gesundheitszustand geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik (HCMSQ Gesamtscore)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels HCMSQ Gesamtscore) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik (PGIS und PGIC)

Der PGIS gibt die Schwere der Symptomatik auf einer fünfstufigen Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“ in Bezug auf die vergangene Woche an. Zu Studienbeginn gaben ca. 91 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation an, keine bis moderate Symptome zu haben (für die Teilpopulation liegen keine entsprechenden Angaben vor). Daher wird der Endpunkt Symptomatik (ermittelt über den PGIS und PGIC) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 30 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	keine Angaben ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Belastungsempfinden (RPE- Skala nach Borg)	-8,3 vs. 2,6 MD: -10,85 [-18,70; -3,01]; p = 0,007 SMD: -0,40 [-0,69; -0,11] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HCMSQ Gesamtscore	-1,3 vs. -0,5 MD: -0,87 [-1,25; -0,48]; p < 0,001 SMD: -0,67 [-0,97; -0,37] ^d SMD: 0,67 [0,37; 0,97] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,20 < KI _u < 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
PGIC (jegliche Verbesserung zu Woche 30)	85,3 % vs. 53,4 % RR: 1,62 [1,31; 2,00] RR: 0,62 [0,50; 0,76] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
PGIS (jegliche Verbesserung zu Woche 30)	54,1 % vs. 37,2 % RR: 1,54 [1,12; 2,12] RR: 0,65 [0,47; 0,89] ^e ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	9,0 vs. 1,3 MD: 7,62 [2,55; 12,69]; p = 0,003 SMD: 0,46 [0,15; 0,77] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS	15,0 vs. 6,4 MD: 8,58 [4,49; 12,66]; p < 0,001 SMD: 0,64 [0,33; 0,96] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,30 ≤ KI _u < 0,50 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 30 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	12,7 % vs. 8 % RR: 1,65 [0,70; 3,86]; p = 0,252	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,8 % vs. 1 % RR: 1,94 [0,17; 22,18]; p = 0,594	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Störung in der Systole (SUE)	keine Angaben ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Der pU legt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, keine Daten vor. In der Gesamtpopulation trat jeweils nur 1 Ereignis auf.</p> <p>d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPE: Received Perception of Exertion; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidity nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCMSQ Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ PGIC (jegliche Verbesserung): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ PGIS (jegliche Verbesserung): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ KCCQ-OSS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
<small>HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity</small>	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels PGIC) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels HCMSQ Gesamtscore und PGIS) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA Klasse II – III) HOCM einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Mavacamten aus der Dossierbewertung A23-76.

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Mavacamten, unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-76 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: 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	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^g
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Leitlinie [16] 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 nicht medikamentöse 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. In der untersuchten Population wurde Mavacamten ausschließlich in Kombination mit einer Begleittherapie von nicht vasodilatierenden Betablockern oder Calciumkanalblockern verabreicht. Für Mavacamten als Monotherapie liegen keine Daten vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-76_mavacamten_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1663: Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb Pharma. Anhang der Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1663: Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht]. 2023.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma. Mavacamten (Camzyos); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979/#dossier>.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma. A Randomized, Double blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK_461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy; study MYK-461-005; Zusatzanalysen im Nachgang zur mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2023.
6. MyoKardia. A Randomized, Double blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK_461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy; study MYK-461-005; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
7. 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.
8. 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>.

9. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25): 2518-2532. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>.
10. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM; Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020; 13(6): e006853. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853>.
11. 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).
12. Spertus JA, Fine JT, Elliott P et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM); health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10293): 2467-2475. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7).
13. Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM et al. Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption; A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(3): 240-247. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5099>.
14. Xie J, Wang Y, Xu Y et al. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy; EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ* 2022; 25(1): 51-58. <https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2021.2011301>.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3503-3626. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
16. 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>.
17. Bristol-Myers Squibb Pharma. CAMZYOS Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. 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.

19. Pisanu C, Welander NZ, Rukh G et al. Association between migraine prevalence, treatment with proton-pump inhibitors and CYP2C19 phenotypes in UK Biobank. *Biomed Pharmacother* 2021; 143: 112234. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112234>.
20. Hashemizadeh Z, Malek-Hosseini SA, Badiie P. Prevalence of CYP2C19 Genetic Polymorphism among Normal People and Patients with Hepatic Diseases. *Int J Organ Transplant Med* 2018; 9(1): 27-33.
21. Reaney M, Addepalli P, Allen V et al. Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. *Pharmacoecon Open* 2022; 6(4): 575-586. <https://dx.doi.org/10.1007/s41669-022-00340-8>.
22. Reaney M, Allen V, Sehnert AJ et al. Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ); A New Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument [unveröffentlicht]. 2021.
23. Nassif M, Fine JT, Dolan C et al. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2022; 10(8): 531-539. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2022.03.002>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 100
EXPLORER-HCM		
Gesamtrate UEs	99 (90)	83 (83)
Cardiac disorders	29 (26,4)	28 (28)
Atrial fibrillation	10 (9,1)	8 (8)
Gastrointestinal disorders	23 (20,9)	20 (20)
General disorders and administration site conditions	24 (21,8)	20 (20)
Infections and infestations	41 (37,3)	41 (41)
Nasopharyngitis	12 (10,9)	15 (15)
Injury, poisoning and procedural complications	13 (11,8)	9 (9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 (33,6)	23 (23)
Back pain	10 (9,1)	7 (7)
Nervous system disorders	39 (35,5)	28 (28)
Dizziness	22 (20)	14 (14)
Headache	15 (13,6)	7 (7)
Psychiatric disorders	10 (9,1)	5 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (28,2)	20 (20)
Dyspnoea	16 (14,5)	9 (9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (9,1)	13 (13)
Vascular disorders	12 (10,9)	6 (6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU aus dem Stellungnahmeverfahren übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 100
EXPLORER-HCM		
Gesamtrate SUEs^b	14 (12,7)	8 (8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten+ Therapie nach ärztlicher Maßgabe vs. Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 110	Placebo + Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 100
SOC^a		
PT^a		
EXPLORER-HCM		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	2 (1,8)	1 (1)
Cardiac disorders	1 (0,9)	0 (0)
Atrial fibrillation	1 (0,9)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	1 (1)
Sudden death	0 (0)	1 (1)
Nervous system disorders	1 (0,9)	0 (0)
Syncope	1 (0,9)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>b. Der pU legt keine Daten für die Abbrüche wegen UEs nach SOC / PT für die Teilpopulation an Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, vor. Es lagen jedoch keine Unterschiede in der Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation vor, weshalb die Angaben zur Gesamtpopulation aus Modul 4 übernommen wurden.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		