

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aficamten (MYQORZO®)

Cytokinetics Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.05.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.5.1 Medizinischer Nutzen von Aficamten.....	15
1.5.2 Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	22
1.5.3 Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Aficamten bei Patienten mit HOCM	25
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen HOCM-Standardtherapie mit Betablockern und CCB	10
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich von Aficamten und Mavacamten anhand der Ergebnisse der RCT SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCB	Calciumkanal-Antagonist
CMI	Kardialer Myosininhibitor
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CYP	Cytochrom P450 Enzym
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLSMR	Geometric-Least-Square-Mean-Ratio
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
hs-cTnI	Hochsensitives kardiales Troponin I
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LAVI	Volumenindex des linken Vorhofs
LSMD	Least Square Mean Difference
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVOT-G	Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt
LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pVO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
SAQ-7	Seattle angina questionnaire-7
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SRT	Septumreduktionstherapie
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Cytokinetics Germany GmbH
Anschrift:	Hansastraße 23 80686 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Cytokinetics (Ireland) Limited
Anschrift:	45 Mespil Road Dublin D04 W2F1 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Aficamten
Handelsname:	MYQORZO®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50878
Pharmazentralnummer (PZN)	20231339 20231351 20231397 20231256 20231380 20231285 20231233 20231368 20231374 20231345 20231322 20231291
ICD-10-GM-Code	I42.1
Alpha-ID	I24391; I24392; I24393; I26370; I26371; I26372; I26373
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
MYQORZO wird angewendet zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association, NYHA, Klasse II-III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).	12.02.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Mavacamten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Aficamten in der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) hat am 08.01.2025 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, in dem unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) thematisiert wurde (Vorgangsnummer: 2024-B-274). Der G-BA hat in diesem Beratungsgespräch die zVT für Aficamten bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM wie folgt festgelegt:

„Mavacamten“

Die Cytokinetics Germany GmbH folgt dieser Festlegung der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers soll der Zusatznutzen von Aficamten in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM im Vergleich zur zVT Mavacamten bestimmt werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellung konnte keine direkt vergleichende Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten wurden in der pivotalen Studie SEQUOIA-HCM im Vergleich zu Placebo untersucht. In beiden Studienarmen wurde jeweils zusätzlich eine Hintergrundtherapie mit Betablockern und Calciumkanal-Antagonisten (CCB) gegeben, die den langjährigen Leitlinienempfehlungen für die Standardtherapie von Patienten mit symptomatischer HOCM entspricht. Weiterhin wurde Aficamten in der Studie MAPLE-HCM direkt mit dem Standard-Betablocker Metoprolol verglichen. Beide Studien stellen, gemessen anhand der Zahl der eingeschlossenen Patienten, das umfangreichste Studienprogramm mit RCT eines kardialen Myosininhibitors (CMI) bei HOCM dar.

Basierend auf den Ergebnissen der beiden RCT SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM (siehe Tabelle 1-7) ergibt sich für Aficamten ein **beträchtlicher medizinischer Nutzen im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB**.

Gegenüber der zVT Mavacamten wurde der medizinische Zusatznutzen von Aficamten anhand eines indirekten Vergleichs basierend auf den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM bestimmt (siehe Tabelle 1-8). Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Mavacamten**, der aus dem statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der klinisch relevanten provozierten Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOTO), gemessen als post-Valsalva Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT-G), und numerischen Vorteilen im klinischen Ansprechen und in der Verträglichkeit resultiert.

Medizinischer Nutzen von Aficamten

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen HOCM-Standardtherapie mit Betablockern und CCB

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Morbidität		
Klinisches Ansprechen		
pVO ₂ ^a	LSMD = 1,71 [1,00; 2,42] < 0,0001	LSMD = 2,28 [1,41; 3,16] < 0,0001
LVOT-G post Valsalva ^b	(i) LSMD = -50,21 [-56,89; -43,53] < 0,0001	(i) LSMD = -34,87 [-43,36; -26,38] < 0,0001
	(ii) RR = 13,69 [5,71; 32,79] < 0,0001	(ii) RR = 3,23 [1,96; 5,31] < 0,0001
LVOT-G in Ruhe ^a	LSMD = -39,78 [-45,65; -33,90] < 0,0001	LSMD = -29,71 [-36,40; -23,02] < 0,0001
NYHA-Funktionsklasse	RR = 2,41 [1,75; 3,33] < 0,0001	RR = 1,93 [1,29; 2,88] 0,0014
Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	RR = 3,09 [1,96; 4,89] < 0,0001	RR = 5,39 [1,95; 14,92] 0,0012

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA- Funktionsklasse ^c	(i) RR = 31,22 [7,80; 124,92] < 0,0001	(i) RR = 4,89 [2,32; 10,33] < 0,0001
	(ii) RR = 55,33 [7,67; 399,38] 0,0001	(ii) RR = 6,60 [2,41; 18,05] 0,0002
Allgemeine Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand		
PGI-C ^d	(i) RR = 1,61 [1,34; 1,95] < 0,0001	(i) RR = 1,66 [1,34; 2,05] < 0,0001
	(ii) RR = 0,19 [0,06; 0,63] 0,0064	(ii) RR = 0,07 [0,01; 0,50] 0,0086
EQ-5D-5L VAS ^a	LSMD = 4,85 [1,95; 7,74] 0,0011 Hedges' g = 0,39 [0,16; 0,63]	LSMD = 2,70 [-0,87; 6,27] 0,1370 Hedges' g = 0,22 [-0,08; 0,52]
Verbesserung prognostischer Biomarker		
NT-proBNP ^e	GLSMR = 0,20 [0,17; 0,23] < 0,0001	GLSMR = 0,19 [0,15; 0,24] < 0,0001
Hs-cTnI ^e	GLSMR = 0,57 [0,51; 0,64] < 0,0001	GLSMR = 0,72 [0,59; 0,88] 0,0012
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität, erhoben mittels CPET		
Maximale Belastungszeit ^f	(i) ^a LSMD = 0,88 [0,31; 1,44] 0,0023	(i) ^a LSMD 0,55 [0,06; 1,04] 0,0271
	(ii) HR = 0,68 [0,52; 0,90] 0,0058	(ii) HR = 0,70 [0,49; 1,00] 0,0475
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)		
Clinical Summary Score ^a	LSMD = 7,18 [4,49; 9,88] < 0,0001 Hedges' g = 0,63 [0,39; 0,87]	LSMD = 6,87 [2,61; 11,13] 0,0017 Hedges' g = 0,47 [0,17; 0,77]
Total Symptom Score ^a	LSMD = 6,15 [3,22; 9,08] < 0,0001 Hedges' g = 0,49 [0,25; 0,73]	LSMD = 6,33 [2,00; 10,66] 0,0044 Hedges' g = 0,42 [0,12; 0,73]
Overall Summary Score ^a	LSMD = 8,02 [4,93; 11,10] < 0,0001 Hedges' g = 0,61 [0,37; 0,85]	LSMD = 7,78 [3,33; 12,24] 0,0007 Hedges' g = 0,51 [0,21; 0,81]
Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7)		
Gesamtscore ^a	LSMD = 8,09 [4,92; 11,26] < 0,0001 Hedges' g = 0,60 [0,36; 0,84]	LSMD = 4,65 [-0,18; 9,49] 0,0592 Hedges' g = 0,28 [-0,02; 0,58]
Angina Frequency Score ^a	LSMD = 5,03 [2,77; 7,30] < 0,0001	LSMD = 0,99 [-2,80; 4,79] 0,6060

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
	Hedges' g = 0,52 [0,28; 0,76]	Hedges' g = 0,08 [-0,22; 0,37]
Physical Limitation Score ^a	LSMD = 9,76 [5,26; 14,26] < 0,0001 Hedges' g = 0,53 [0,28; 0,78]	LSMD = 10,15 [4,12; 16,18] 0,0011 Hedges' g = 0,50 [0,19; 0,80]
Lebensqualität-Score ^a	LSMD = 9,25 [4,11; 14,38] 0,0005 Hedges' g = 0,42 [0,18; 0,66]	LSMD = 3,16 [-3,90; 10,22] 0,3789 Hedges' g = 0,13 [-0,17; 0,43]
Verträglichkeit		
UE unabhängig vom Schweregrad	RR = 1,05 [0,91; 1,21] 0,5475	RR = 0,90 [0,45; 1,79] 0,7629
Schwere UE	RR = 0,78 [0,32; 1,91] 0,5849	RR = 2,36 [0,69; 8,07] 0,1628
SUE	RR = 0,60 [0,26; 1,42] 0,2453	RR = 1,15 [0,37; 3,55] 0,8052
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE	RR = 0,48 [0,04; 5,25] 0,5454	RR = N.B. [N.B.; N.B.] 0,0770
^a Operationalisiert als Veränderung zu Behandlungsende in Woche 24 gegenüber Baseline. ^b Operationalisiert als (i) Reduktion der LVOTO, erhoben als post-Valsalva LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ODER (ii) Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ^c Operationalisiert als (i) ein LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, ein post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER (ii) ein LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, ein post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und die NYHA-Funktionsklasse I ^d Operationalisiert als (i) Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende ODER (ii) Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende ^e Operationalisiert als proportionale Reduktion zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ^f Operationalisiert als (i) Verbesserung der maximalen Belastungszeit zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ODER (ii) Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; GLSMR: Geometric-Least-Square-Mean-Ratio; HR: Hazard Ratio; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich von Aficamten und Mavacamten anhand der Ergebnisse der RCT SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM

Endpunkt	Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aficamten
	Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	
Morbidity		
Clinical Response		
pVO ₂ ^a	LSMD = 0,36 [-0,69; 1,41] 0,5019	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
LVOT-G post Valsalva ^a	LSMD = -12,62 [-21,94; -3,30] 0,0079	
LVOT-G in Ruhe ^a	LSMD = -7,69 [-15,56; 0,18] 0,0555	
NYHA-Funktionsklasse	RR = 1,17 [0,76; 1,80] 0,4707	
Response regarding pVO ₂ and NYHA-Funktionsklasse	RR = 1,46 [0,77; 2,76] 0,2452	
General Symptomatology and Health Status		
PGI-C ^b	(i) RR = 0,91 [0,69; 1,20] 0,5072	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar
	(ii) RR = 0,51 [0,12; 2,22] 0,3670	
EQ-5D-5L VAS ^a	LSMD = -3,92 [-9,36; 1,51] 0,1569	
Improvement of Prognostic Biomarkers		
NT-proBNP ^a	LSMD = 3,15 [-254,27; 260,57] 0,9809	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar
Maximum Exercise Time		
Maximum Exercise Time ^c	(i) LSMD = 0,19 [-0,60; 0,97] 0,6415	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar
	(ii) HR = 1,02 [0,73; 1,41] 0,9107	
Health-related Quality of Life		
Cardiomyopathy-associated Quality of Life (KCCQ)		
Clinical Summary Score ^a	LSMD = -1,88 [-6,37; 2,61] 0,4123	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar
Total Symptom Score ^a	LSMD = -1,45 [-6,33; 3,44] 0,5612	
Overall Summary Score ^a	LSMD = -1,11 [-5,90; 3,67] 0,6483	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aficamten
	Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	
Verträglichkeit		
UE unabhängig vom Schweregrad	RR = 0,97 [0,81; 1,16] 0,7191	Ein höherer oder geringerer Schaden ist nicht belegbar
Schwere UE	RR = 0,87 [0,27; 2,78] 0,8205	
SUE	RR = 0,50 [0,16; 1,54] 0,2258	
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE	RR = 0,22 [0,01; 6,92] 0,3877	
^a Operationalisiert als Veränderung zu Behandlungsende gegenüber Baseline. ^b Operationalisiert als (i) Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende ODER (ii) Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende ^c Operationalisiert als (i) Verbesserung der maximalen Belastungszeit zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ODER (ii) Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid ; NYHA: New York Heart Association; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO2: maximale Sauerstoffaufnahme; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.1 Medizinischer Nutzen von Aficamten

Morbidität

Klinisches Ansprechen

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂

Die maximale Sauerstoffaufnahme (pVO₂) als objektives und valides Maß für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit war der primäre Endpunkt in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM. In beiden Studien ergab sich in Bezug auf die pVO₂ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB (SEQUOIA-HCM: Least Square Mean Difference [LSMD] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,71 [1,99; 2,42]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: (LSMD [95%-KI]: 2,28 [1,41; 3,16]; $p < 0,0001$). In den jeweiligen Aficamten-Armen konnte die pVO₂ im Mittel um 1,83 ml/kg/min (Standardfehler [SE]: 0,3; SEQUOIA-HCM) bzw. 1,01 ml/kg/min (SE: 0,3; MAPLE-HCM) verbessert werden. Diese Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit stellen einen bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB dar.

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Die der Symptomatik bei HOCM direkt zugrunde liegende dynamische LVOTO, objektiv gemessen als LVOT-G (post-Valsalva und in Ruhe), konnte in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB statistisch signifikant reduziert werden. Hierbei wurde der post-Valsalva LVOT-G, also nach Provokation, deutlicher gesenkt als der LVOT-G in Ruhe (SEQUOIA-HCM: LSMD [95%-KI]: -50,21 [-56,89; -43,53]; $p < 0,0001$); MAPLE-HCM: LSMD [95%-KI]: -34,87 [-43,36; -26,38]; $p < 0,0001$). Weiterhin erreichten in den beiden Studien unter Behandlung mit Aficamten um ein Vielfaches mehr Patienten einen post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg als in den Vergleichsarmen (SEQUOIA-HCM: 49,3 % vs. 3,6 %; MAPLE-HCM: 55,7 % vs. 17,2 %). Ein post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg gilt gemeinhin als nicht mehr relevante und signifikante LVOTO. Verglichen mit den Vergleichsarmen hat Aficamten somit bei erheblich mehr Patienten dazu geführt, dass keine klinisch relevante oder signifikante Obstruktion mehr besteht. Die LVOTO, gemessen als LVOT-G, ist der wichtigste klinische Parameter in der Untersuchung der Hypertrophie und Obstruktion bei Patienten mit HOCM und ist der maßgebliche Marker für die Prognose einer Vielzahl negativer kardiovaskulärer Ereignisse. Die in den Studien gezeigte Verbesserung der LVOTO stellt somit einen bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB dar.

NYHA-Funktionsklasse

Anhand der standardisierten Kriterien der New York Heart Association-(NYHA-)Klassifikation wurde in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM der Behandlungseffekt von Aficamten auf die Krankheitsschwere, die Symptomatik und die funktionelle Einschränkung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit HOCM bewertet. Unter der Therapie mit Aficamten konnten sich etwa doppelt so viele Patienten um mindestens eine NYHA-Funktionsklasse verbessern als in den Vergleichsarmen. Dieser Effekt war in beiden Studien statistisch signifikant (SEQUOIA-HCM: Risk Ratio [RR] [95-%-KI] = 2,41 [1,75; 3,33]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: RR [95-%-KI] = 1,93 [1,29; 2,88]; $p = 0,0014$). In der Studie SEQUOIA-HCM konnten sich im Aficamten-Arm mehr als doppelt so viele Patienten in ihrer NYHA-Funktionsklasse verbessern als im Placebo-Arm (58,5 % vs. 24,3 %). In der Studie MAPLE-HCM verbesserten sich ebenfalls etwa doppelt so viele Patienten im Aficamten-Arm als im Metoprolol-Arm (51,1 % vs. 26,4 %). Eine Verbesserung um eine NYHA-Funktionsklasse wird als klinisch relevant angesehen. Der Vorteil für Aficamten stellt somit einen bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB dar.

Kombiniertes Ansprechen bezüglich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, der NYHA-Funktionsklasse und der LVOTO

Im Einklang mit den positiven Effekten von Aficamten auf die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO_2), die NYHA-Funktionsklasse und die LVOTO zeigt sich der bedeutsame Therapieerfolg in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM auch in kombinierten Endpunkten zum klinischen Ansprechen (NYHA-Funktionsklasse und pVO_2 , bzw. NYHA-Funktionsklasse und LVOTO).

Etwa dreimal bzw. mehr als fünfmal so viele Patienten erreichten eine Verbesserung bezüglich der pVO_2 und der NYHA-Funktionsklasse (SEQUOIA-HCM: RR [95-%-KI]: 3,09 [1,96; 4,89]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: RR [95-%-KI]: 5,39 [1,95; 14,92]; $p = 0,0012$). Die Kriterien für dieses Ansprechen waren entweder eine Verbesserung der pVO_2 um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER eine Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse bei Studienende. Verbesserungen der pVO_2 um 1,5 ml/kg/min oder 3,0 ml/kg/min werden gemeinhin als eine moderate bzw. große klinisch relevante Verbesserung der Leistungsfähigkeit definiert und sind mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod, die Notwendigkeit einer Herztransplantation sowie der Gesamtmortalität assoziiert.

Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich für den Therapieerfolg unter Aficamten im kombinierten Ansprechen bezüglich der NYHA-Funktionsklasse und der LVOTO:

In der Studie SEQUOIA-HCM erreichten unter Aficamten 44,4 % bzw. 38 % der Patienten eine Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um eine Funktionsklasse oder waren zu Studienende in der NYHA-Funktionsklasse I, also im Alltag symptomfrei. Im Vergleichsarm erreichten dies lediglich zwei bzw. ein Patient, was jeweils weniger als 2 % der Patienten entspricht. In der Studie MAPLE-HCM wiederum erreichten unter Aficamten 39,8 % bzw. 30,7 % der Patienten eine Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um eine Funktionsklasse oder waren zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienende in der NYHA-Funktionsklasse I, also im Alltag symptomfrei. Im Vergleichsarm erreichten dies lediglich 7 bzw. 4 Patienten, was jeweils nicht mehr als 8 % der Patienten entspricht. Jeweils war die Response kombiniert mit der Reduktion der LVOTO auf einen LVOT-G in Ruhe < 30mmHg und post-Valsalva < 50 mmHg.

Die Behandlungseffekte im Vergleich zu Placebo bzw. Metoprolol war hierbei signifikant (SEQUOIA-HCM: RR [95-%-KI]: 31,22 [7,80; 124,92]; $p < 0,0001$ bzw. RR [95-%-KI]: 55,33 [7,67; 399,38]; $p = 0,0001$; MAPLE-HCM: RR [95-%-KI]: 4,89 [2,32; 10,33]; $p < 0,0001$ bzw. RR [95-%-KI]: 6,60 [2,41; 18,05]; $p = 0,0002$).

Fazit zum klinischen Ansprechen

Die Behandlung mit Aficamten führte in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB zu einem statistisch signifikant verbesserten klinischen Ansprechen in Bezug auf die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO_2), die pathophysiologisch der Erkrankung zugrundeliegende LVOTO (LVOT-G) und die Beeinträchtigung durch die Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse). Die Effektstärken zu den Endpunkten des klinischen Ansprechens waren studienübergreifend von einem Ausmaß, das einem beträchtlichen medizinischen Nutzen von Aficamten gegenüber Betablockern und CCB entspricht.

Allgemeine Symptomatik und Gesundheitszustand

In den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurde die allgemeine Symptomatik bzw. der allgemeine Gesundheitszustand anhand der patientenrelevanten und validierten Endpunkte Patient Global Impression of Change (PGI-C) und der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) patientenberichtet erhoben.

PGI-C

Aficamten konnte in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM die allgemeine Symptomatik, erhoben mittels PGIC-C, bei Studienende im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant stärker verbessern als die Vergleichstherapien (SEQUOIA-HCM: RR [95-%-KI]: 1,61 [1,34; 1,95]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: RR [95-%-KI]: 1,66 [1,34; 2,05]; $p < 0,0001$). Im Aficamten-Arm berichteten in der Studie SEQUOIA-HCM bei Studienende 79,6 % der Patienten eine Verbesserung auf dem PGI-C, unter Placebo waren es lediglich 49,3 %. In der Studie MAPLE-HCM wurde eine solche Verbesserung im Aficamten-Arm von 87,5 % der Patienten berichtet und im Metoprolol-Arm von 52,9 %.

Eine Verschlechterung ihrer allgemeinen Symptomatik attestierten in der Studie SEQUOIA-HCM im Aficamten-Arm lediglich 3 Patienten (2,1 %), wohingegen sich im Placebo-Arm 16 Patienten (11,4 %) verschlechterten. In der Studie MAPLE-HCM war dieser Unterschied gar deutlicher: Verschlechterte sich unter Aficamten nur 1 Patient (1,1 %), waren es unter Metoprolol 15 Patienten (17,2 %). Auch die Effekte bezüglich der Verschlechterung waren in beiden Studien damit statistisch signifikant zugunsten von Aficamten (SEQUOIA-HCM: RR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[95%-KI]: 0,19 [0,06; 0,63]; $p = 0,0064$; MAPLE-HCM: RR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,50]; $p = 0,0086$).

EQ-5D-5L VAS

Der allgemeine Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D-5L VAS, wurde in der Studie SEQUOIA-HCM bei Patienten im Aficamten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbessert (LSMD [95%-KI]: 4,85 [1,95; 7,74] 0,0011). In der Studie MAPLE-HCM lag ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol vor, der nicht statistisch signifikant war.

Fazit zur allgemeinen Symptomatik und Gesundheitszustand

Die allgemeine Symptomatik und der allgemeine Gesundheitszustand konnten in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB in einem Maße verbessert werden, das einem geringen Zusatznutzen entspricht.

Verbesserung prognostischer Biomarker

Die prognostischen Biomarker N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und hochsensitives kardiales Troponin I (hs-cTnI) haben in der HOCM eine besondere Relevanz, weil sie objektive, quantitative Marker für die hämodynamische Entlastung bzw. den myokardialen Stress darstellen und somit Therapieeffekte unabhängig von subjektiven Angaben messbar machen. Gleichzeitig ermöglichen sie, subtile Veränderungen im Krankheitsverlauf früh zu erkennen und die physiologische Wirksamkeit einer Intervention direkt abzubilden. Zudem besitzen beide Biomarker eine hohe prognostische Relevanz in der Klinik, da erhöhte NT-proBNP- und hs-cTnI-Werte mit einem erhöhten Risiko für negative kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit HOCM assoziiert sind.

NT-proBNP

In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM ergab sich unter Therapie mit Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB eine signifikante proportionale Reduktion des NT-proBNP (SEQUOIA-HCM: Geometric-Least-Square-Mean-Ratio [GLSMR] [95%-KI]: 0,20 [0,17; 0,23]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: GLSMR [95%-KI]: 0,19 [0,15; 0,24]; $p < 0,0001$).

Hs-cTnI

Der wichtigste Biomarker für die myokardiale Schädigung, Hs-cTnI, konnte ebenfalls in beiden Studien durch Aficamten signifikant im Vergleich zu langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB reduziert werden (SEQUOIA-HCM: GLSMR [95%-KI]: 0,57 [0,51; 0,64]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: GLSMR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; $p = 0,0012$).

Fazit zur Verbesserung der prognostischen Biomarker NT-proBNP und hs-ctNI

Die Reduktionen der relevantesten Biomarker für die myokardiale Wandspannung bzw. Schädigung oder Stress, NT-proBNP und hs-ctNI, waren in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM direkt mit der Reduktion der LVOTO, der Senkung der Symptomlast und der Verbesserung der pVO₂ assoziiert.

Verbesserung der maximalen Belastungszeit, erhoben mittels CPET

Die maximale Belastungszeit, also die Länge des kardiopulmonalen Belastungstests (CPET) mit symptomlimitierendem Ende, die der Patient erreichte, konnte durch Aficamten im Vergleich sowohl zu Placebo in der Studie SEQUOIA-HCM als auch im Vergleich zu Metoprolol in der Studie MAPLE-HCM statistisch signifikant erhöht werden (SEQUOIA-HCM: LSMD [95%-KI]: 0,88 [0,31; 1,44]; $p = 0,0023$; MAPLE-HCM: LSMD 0,55 [0,06; 1,04]; $p = 0,0271$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den beiden Studien SEQUOIA-HCM wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Patienten anhand der krankheitsspezifischen Fragebögen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und Seattle angina questionnaire-7 (SAQ-7) erhoben. Es handelt sich bei beiden Fragebögen um validierte Erhebungsinstrumente, die patientenrelevante Aspekte der Lebensqualität erfassen.

Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Der KCCQ erfasst krankheitsspezifisch die Symptomlast, die körperliche Einschränkung und die Lebensqualität von Patienten mit Kardiomyopathien und bietet somit ein umfassendes Bild des patientenrelevanten Krankheitsverlaufs. Gerade bei HOCM, wo Symptome wie Dyspnoe, Fatigue und Belastungsintoleranz stark variieren können, ermöglicht der KCCQ eine sensitive Verlaufsbeurteilung. Aficamten konnte in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM studienübergreifend die Symptomfrequenz und die körperliche Funktion gemessen anhand des Clinical Symptom Scores des KCCQ statistisch signifikant gegenüber der Vergleichstherapie verbessern (SEQUOIA-HCM: LSMD [95%-KI]: 7,18 [4,49; 9,88]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: LSMD [95%-KI]: 6,87 [2,61; 11,13]; $p = 0,0017$). Gleiche Effekte zeigten sich auch für den symptomspezifischeren Total Symptom Score (SEQUOIA-HCM: LSMD [95%-KI]: 6,15 [3,22; 9,08]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: LSMD [95%-KI]: 6,33 [2,00; 10,66]; $p = 0,0044$) und den Overall Summary Score (SEQUOIA-HCM: LSMD [95%-KI]: 8,02 [4,93; 11,10]; $p < 0,0001$; MAPLE-HCM: LSMD [95%-KI]: 7,78 [3,33; 12,24]; $p = 0,0007$).

Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7)

Der SAQ-7 ergänzt den KCCQ, indem er spezifisch die Angina-Symptomatik erfasst, die bei HOCM häufig durch myokardiale Ischämie trotz unauffälliger Koronararterien vorkommt. Die Kombination beider Instrumente ermöglicht eine differenzierte Trennung zwischen belastungsabhängiger Dyspnoe und anginaassoziierten Beschwerden. Die Behandlung mit Aficamten konnte in der Studie SEQUOIA-HCM die anginaassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels des SAQ-7 Gesamtscores, statistisch signifikant verbessern (LSMD [95%-KI]: 8,09 [4,92; 11,26]; $p < 0,0001$). Ebenfalls wurde die Angina-Frequenz (erhoben mittels Angina Frequency Score; LSMD [95%-KI]: 5,03 [2,77; 7,30]; $p < 0,0001$) und die physischen Limitationen (Physical Limitation Score; LSMD [95%-KI]: 9,76 [5,26; 14,26]; $p < 0,0001$) signifikant reduziert und die Lebensqualität (LSMD [95%-KI]: 9,25 [4,11; 14,38]; $p = 0,0005$) verbessert. In der Studie MAPLE-HCM waren die Effekte mit Ausnahme der Angina-Frequenz gleichgerichtet zur Studie SEQUOIA-HCM, erreichten jedoch nur bezüglich des Physical Limitation Score statistische Signifikanz (LSMD [95%-KI]: 10,15 [4,12; 16,18]; $p = 0,0011$).

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ konnte in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM in einem Maße verbessert werden, das einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB entspricht. Die anginaassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels des SAQ-7 wurde durch Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM im Vergleich zum Placebo-Arm ebenfalls deutlich verbessert. In der Studie MAPLE-HCM war die Verbesserung auf dem SAQ-7 etwas weniger deutlich als in der Studie SEQUOIA-HCM, allgemein sind die Ergebnisse jedoch weitgehend gleichgerichtet. Insgesamt zeigt Aficamten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen beträchtlichen medizinischen Nutzen gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB.

Verträglichkeit

Die Therapie mit Aficamten war in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM generell gut verträglich: Es ergaben sich bezüglich der Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig vom Schweregrad, schweren UE und schwerwiegenden UE (SUE) sowie Therapieabbrüchen auf Grund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Aficamten und der langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB. Bewertungsrelevante Gruppenunterschiede auf Ebene der UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) traten in beiden Studien ebenfalls nicht auf.

Fazit zur Verträglichkeit

Die Therapie mit Aficamten ist generell sicher und gut verträglich. Gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB ist ein höherer Schaden somit nicht belegbar. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM bei den meisten Patienten in Kombination mit Betablockern und CCB gegeben wurde und sich hierbei keine relevanten additiven Sicherheitssignale gezeigt haben.

Subgruppenanalysen

Die positiven Effekte von Aficamten waren über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent beobachtbar. Es wurden keine für die Ableitung des medizinischen Nutzens relevanten Subgruppeneffekte identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM können vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Fazit zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB

HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergeht. Die meisten Patienten mit HOCM leiden unter erhöhter funktioneller Einschränkung und erheblich verschlechterter Lebensqualität. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker – wie Metoprolol – und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen. Betablocker und CCB adressieren jedoch nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie von HOCM, entsprechend ist ihre Wirkung auf die Symptomatik, die körperliche und nicht-physische Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität oft unbefriedigend.

Mit Aficamten steht nun ein neuer CMI als Therapieoption für Patienten mit symptomatischer HOCM zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in den direkt vergleichenden RCTs SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM gegenüber Betablockern und CCB bestätigt wurde. In der Studie SEQUOIA-HCM konnte Aficamten gegenüber Placebo – jeweils mit einer Hintergrundtherapie aus Betablockern und CCB – statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bezüglich der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO_2), der Symptomatik der linksventrikulären Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse) und der Lebensqualität (KCCQ, SAQ-7) zeigen. Der neue CMI Aficamten adressierte hierbei direkt die LVOTO, die der Symptomatik und eingeschränkten Leistungsfähigkeit zugrunde liegt, und die durch die molekulare Wirkweise von Aficamten signifikant reduziert wurde (LVOT-G in Ruhe und post-Valsalva). Die in der Studie präspezifizierten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität lieferten durchgehend signifikante Ergebnisse.

Die Studie MAPLE-HCM untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie von Aficamten im direkten Vergleich zu dem Standard-Betablocker Metoprolol bei Patienten mit HOCM, deren Erkrankung entsprechend der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika mit moderateren Ausgangssymptomen und weniger ausgeprägten hämodynamischen Einschränkungen assoziiert war. Insbesondere wurden auch Patienten eingeschlossen, die gänzlich therapienaiv waren und/oder erst kürzlich eine HOCM-Diagnose erhalten hatten. Erstmals konnte mit Aficamten als Monotherapie in dieser Studie eine endpunktübergreifende Überlegenheit in einem direkten Vergleich gegenüber der Monotherapie mit dem Betablocker Metoprolol als der Standard-Erstlinientherapie bei HOCM gezeigt werden. Hierbei überwindet Aficamten zentrale Limitierungen von Betablockern bei HOCM wie geringe hämodynamische Effekte und Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (pVO_2) und bietet dabei ein günstigeres physiologisches Wirkprofil ohne Einschränkungen durch Bradykardie oder reduzierte chronotrope Reserve, die zu den für die Patienten relevantesten Nebenwirkungen der Betablocker zählen.

In der Langzeitverlängerungsstudie FOREST-HCM konnte die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten über eine mediane Behandlungsdauer von etwa 52 Wochen bestätigt werden: Die Therapie führte zu raschen und anhaltenden hämodynamischen und klinischen Verbesserungen (LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse), ohne dass weitere Sicherheitssignale auftraten.

Zusammenfassend zeigt Aficamten anhand der Ergebnisse der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM **einen beträchtlichen medizinischen Nutzen im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB.**

1.5.2 Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität für den indirekten Vergleich von Aficamten und Mavacamten anhand der Studie SEQUOIA-HCM liegen Ergebnisse zur Verbesserung des klinischen Ansprechens, zur allgemeinen Symptomatik, zum Gesundheitsstatus, zu dem prognostischen Biomarker NT-proBNP und zu dem ergänzenden CPET-Endpunkt Maximale Belastungszeit vor.

Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen bezüglich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO_2 , war unter der Therapie mit Aficamten vergleichbar gut wie unter Mavacamten (LSMD [95%-KI]: 0,36 [-0,69; 1,41]; $p = 0,5019$).

Dahingegen zeigte Aficamten für das klinische Ansprechen in Bezug auf die Reduktion der dynamischen LVOTO statistisch signifikante Vorteile gegenüber Mavacamten im indirekten Vergleich. Der LVOT-G nach Provokation mittels Valsalva Manöver wurde durch Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM signifikant stärker reduziert als durch Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM (LSMD [95%-KI]: -12,62 [-21,94; -3,30]; $p = 0,0079$). Für den LVOT-G in Ruhe zeigte sich ein deutlicher positiver Trend zugunsten von Aficamten (LSMD [95%-KI]: -7,69 [-15,56; 0,18]; $p = 0,0555$). Der signifikante Vorteil von Aficamten auf die provozierte LVOTO, gemessen als LVOT-G mittels TTE, ist insofern von hoher klinischer Relevanz, dass der LVOT-G der zentrale diagnostische Parameter in der Therapie von Patienten mit HOCM ist. Anhand des LVOT-G wird die Symptomatik objektiviert erhoben und somit die Notwendigkeit einer medikamentösen oder invasiven Therapie beurteilt. So gut wie jede Therapieentscheidung hängt von diesem in Routine-Untersuchungen erhobenen Parameter ab. Hierbei hat der mittels Valsalva-Manöver provozierte LVOT-G eine besondere Bedeutung, da er stellvertretend für die Schwere der dynamischen Obstruktion unter Belastung bzw. im Rahmen alltäglicher Aktivitäten ist, also Bedingungen, unter denen die Symptomatik bei den Patienten vor allem auftritt. Eine Verbesserung des LVOT-G geht in der Regel mit einer Verbesserung der Symptomatik einher.

Die Einschränkungen der Patienten durch die Symptomatik der HOCM-bedingten Herzinsuffizienz, beurteilt mittels der NYHA-Funktionsklasse, konnte, basierend auf dem indirekten Vergleich, durch Aficamten und Mavacamten vergleichbar deutlich reduziert werden (RR [95%-KI] = 1,17 [0,76; 1,80]; $p = 0,4707$). Ein ähnliches Bild zeigt sich für den indirekten Vergleich auf dem kombinierten Endpunkt zum klinischen Ansprechen: Unter der Therapie mit Aficamten erfuhren mehr Patienten (42,3 %) eine Verbesserung (oder keine Verschlechterung) sowohl ihrer NYHA-Funktionsklasse als auch ihrer pVO_2 als unter der Therapie mit Mavacamten (36,6 %). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant und zeigt lediglich eine Tendenz zugunsten von Aficamten.

Fazit zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten in Bezug auf das klinische Ansprechen

Aficamten führte im indirekten Vergleich mit Mavacamten zu einer statistisch signifikant deutlicheren Reduktion des mittels Valsalva-Manöver provozierten LVOTO, welche die Ursache der Leistungseinschränkungen und Symptomatik bei Patienten mit HOCM ist. In Bezug auf weitere Endpunkte des klinischen Ansprechens lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aficamten und Mavacamten vor. Basierend auf dem Vorteil in der Reduktion der LVOTO ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten für das klinische Ansprechen.

Allgemeine Symptomatik und Gesundheitszustand

Zur allgemeinen Symptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand liegen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten Ergebnisse zum PGI-C und zur EQ-5D-5L VAS vor.

PGI-C

Der Anteil an Patienten, die bei Behandlungsende eine Verbesserung ihrer allgemeinen Symptomatik im Vergleich zur Baseline auf dem PGI-C berichteten, war zwischen der Therapie mit Aficamten und Mavacamten nicht unterschiedlich (RR [95%-KI]: 0,91 [0,69; 1,20]; $p = 0,5072$). Der Anteil mit einer Verschlechterung war jedoch unter Aficamten niedriger, wobei dieser Effekt nicht statistisch signifikant war (RR [95%-KI]: 0,51 [0,12; 2,22] $p = 0,3670$).

EQ-5D-5L VAS

Zum allgemeinen Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D-5L VAS liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Aficamten und Mavacamten vor (LSMD [95%-KI]: -3,92 [-9,36; 1,51]; $p = 0,1569$).

Fazit zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten in Bezug auf die Allgemeine Symptomatik und Gesundheitszustand

Ein Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten ist in Bezug auf die allgemeine Symptomatik und den Gesundheitszustand nicht belegbar.

Verbesserung des prognostischen Biomarkers NT-proBNP

Für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten liegen für das NT-proBNP, als wichtigsten prognostischen Biomarker bei HOCM, keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (LSMD [95%-KI]: 3,15 [-254,27; 260,57]; $p = 0,9809$).

Ein Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten ist in Bezug auf den prognostischen Biomarker NT-proBNP nicht belegbar.

Maximale Belastungszeit

Die maximale Belastungszeit, die Patienten während der CPET erreichten, war zwischen Aficamten und Mavacamten nicht statistisch signifikant unterschiedlich (LSMD: [95%-KI]: 0,19 [-0,60; 0,97]; $p = 0,6415$; HR [95%-KI]: 1,02 [0,73; 1,41]; $p = 0,9107$).

Ein Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten ist in Bezug auf die maximale Belastungszeit nicht belegbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KCCQ

Zur Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus dem indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten Ergebnisse zum KCCQ vor, anhand dessen die Patienten ihre kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität erhoben haben.

Basierend auf den drei zusammenfassenden Scores des KCCQ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten (Clinical Summary Score: LSMD [95%-KI]: -1,88 [-6,37; 2,61]; $p = 0,4123$; Total Symptom Score: LSMD [95%-KI]: -1,45 [-6,33; 3,44]; $p = 0,5612$; Overall Summary Score: [95%-KI]: -1,11 [-5,90; 3,67]; $p = 0,6483$).

Ein Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten ist in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegbar.

Verträglichkeit

Für die Endpunktkategorie Verträglichkeit liegen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten vor.

Schwere UE, SUE und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten in der Behandlung mit Aficamten seltener auf als bei Mavacamten (Schwere UE: RR [95%-KI]: 0,87 [0,27; 2,78]; $p = 0,8205$; SUE: RR: [95%-KI]: 0,50 [0,16; 1,54]; $p = 0,2258$; Behandlungsabbrüche aufgrund von UE: RR: [95%-KI]: 0,22 [0,01; 6,92]; $p = 0,3877$). Die Effekte bezüglich der Verträglichkeit waren nicht statistisch signifikant.

Ein Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten ist in Bezug auf die Verträglichkeit nicht belegbar.

Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau ergaben sich für die im indirekten Vergleich berücksichtigten Endpunkte keine bewertungsrelevanten Subgruppeneffekte. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Aficamten mit der zVT Mavacamten können vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Fazit zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten

Anhand des indirekten Vergleichs von Aficamten mit Mavacamten basierend auf den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, der aus dem statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der klinisch relevanten provozierten LVOTO, gemessen als post-Valsalva LVOT-G und den numerischen Vorteilen im klinischen Ansprechen resultiert.

1.5.3 Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Aficamten bei Patienten mit HOCM

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker, wie Metoprolol, und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen. Betablocker und CCB adressieren jedoch nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie von HOCM, entsprechend ist ihre Wirkung auf die Symptomatik, die körperliche und nicht-physische Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität oft unbefriedigend. Seit dem Jahr 2023 steht Patienten mit HOCM der erste Vertreter der CMI in Form von Mavacamten als neue zielgerichtete Therapieoption zu Verfügung. Innerhalb kurzer Zeit haben sich CMI dabei als neuer Therapiestandard etabliert, was auch durch die Festlegung von Mavacamten als zVT für die Nutzenbewertung von Aficamten bei HOCM bestätigt wird. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Mavacamten bedingen jedoch, dass die Therapie mit Mavacamten eine CYP-Genotypisierung voraussetzt, ein komplexes Dosierungs- und Titrationsschema aufweist und relevante Arzneimittelinteraktionen zu mehreren Kontraindikationen führen. Zudem spricht ein relevanter Teil der Patienten nicht ausreichend auf die Therapie mit Mavacamten an und hat somit nach wie vor kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis. Diesen Patienten steht derzeit keine medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung. Es besteht somit weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur ursächlichen Behandlung der HOCM mit vereinfachter Patientenführung im Versorgungsalltag.

Aficamten ist ein neuer CMI mit optimierten pharmakokinetischen Eigenschaften. Seine Wirksamkeit und Sicherheit konnte in den im vorliegenden Dossier dargestellten RCT SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM, als Teile des bislang größten Studienprogramms eines CMI bei HOCM, gezeigt werden. Aficamten adressiert als CMI das kardiale Myosin und damit die zugrundeliegende Pathophysiologie bei HOCM, was sein krankheitsmodifizierendes Potenzial begründet.

In den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM führte Aficamten im Vergleich zu Betablockern und CCB endpunktübergreifend zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit, der HOCM-assoziierten Symptomatik der Herzinsuffizienz, des allgemein Gesundheitsstatus und der Lebensqualität bei Patienten mit HOCM. Das Sicherheitsprofil war dabei mit Placebo/Metoprolol vergleichbar. Aficamten, als neuer CMI, stellt somit eine neue dringend benötigte Therapieoption für Patienten mit symptomatischer HOCM dar und konnte für diese Patienten einen **beträchtlichen medizinischen Nutzen im Vergleich mit der langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB** zeigen.

Aficamten ist der erste und bisher einzige CMI, der als Monotherapie in der direkten Vergleichsstudie MAPLE-HCM gegenüber dem Standard-Betablocker Metoprolol als Monotherapie eine signifikante Überlegenheit zeigte – sowohl bei der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität als auch bei der Reduktion der HOCM-Symptome, und zwar auch bei therapienaiven oder neu diagnostizierten Patienten.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakologie und insbesondere Pharmakokinetik auf. Hieraus ergeben sich für Aficamten mehrere therapeutische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteile und eine verbesserte Anwenderfreundlichkeit im klinischen Alltag im Vergleich zu Mavacamten:

Das Aficamten-Molekül wurde so konzipiert, dass seine Halbwertszeit im Körper für eine einmal tägliche Verabreichung geeignet ist und der Steady-State innerhalb von zwei Wochen erreicht wird. Dies ermöglicht eine flexiblere und verkürzte Dosis-Titrationsphase mit Dosiserhöhungen alle 2–8 Wochen und damit eine schnellere Dosiseinstellung auf die wirksamste Dosis im Vergleich zu Mavacamten (Dosiserhöhungen nur alle 4–8 Wochen). Bei Patienten mit besonders hohen LVOT-G (> 100 mmHg) kann die Therapie mit Aficamten sogar mit einer erhöhten initialen Dosis von 10 mg begonnen werden. Dies ermöglicht verglichen mit Mavacamten einen rascheren Wirkeintritt, ein früheres Erreichen der Erhaltungsdosis sowie potenziell weniger echokardiographische Kontrollen und Arztbesuche während der Titration. Die optimierte Pharmakokinetik ermöglicht zudem eine rasche Dosisreduktion, was beispielsweise bei Nebenwirkungen wie einer systolischen Dysfunktion eine bessere Steuerbarkeit der Wirkstärke zulässt. Im Falle von Aficamten bedeutet dies, dass bei einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 50 % die Therapie nicht unterbrochen und erneut initiiert werden muss, sondern lediglich eine Reduktion auf die nächstniedrigere Dosierungsstufe erfolgt. Dieses flexible Dosierungskonzept ist innerhalb der Klasse der CMI einmalig und erweitert die therapeutischen Optionen einschließlich des Einsatzes bei Patienten mit einer LVEF im Bereich von 40–50 %, sofern ihre vorherige Erhaltungsdosis > 5 mg war.

Da Aficamten im Gegensatz zu Mavacamten nicht in relevantem Ausmaß über das polymorphe Enzym CYP2C19, sondern primär über CYP3A4 und weitere CYP verstoffwechselt wird, setzt die Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Mavacamten keine CYP2C19-Genotypisierung voraus. Diese Genotypisierung ist in der klinischen Praxis teilweise mit organisatorischem und zeitlichem Aufwand verbunden und kann den Therapiebeginn verzögern. Ihr Wegfall ermöglicht bei Aficamten einen schnelleren und unkomplizierteren Therapiestart, vermeidet Verzögerungen, reduziert potenziell Kosten und vereinfacht die Behandlung sowohl für Behandelnde als auch für Patienten. Gleichzeitig ist die pharmakokinetische Variabilität geringer, und das Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen besser kalkulierbar. Insgesamt ergibt sich daraus ein potenziell geringeres Risiko für eine toxische Akkumulation und damit assoziierte kardiale Nebenwirkungen, was auf eine größere therapeutische Breite im Vergleich zu Mavacamten hindeutet. Zudem bestehen für Aficamten derzeit keine Einschränkungen hinsichtlich einer Anwendung in der Schwangerschaft, während Mavacamten aufgrund präklinischer Daten dann kontraindiziert ist.

Zusammenfassend erlauben diese optimierten Eigenschaften von Aficamten **eine flexiblere und sicherere Dosierung** mit vereinfachter Patientenführung und verbesserter Anwenderfreundlichkeit im Versorgungsalltag im Vergleich zu Mavacamten.

Anhand des indirekten Vergleichs von Aficamten mit Mavacamten, basierend auf den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM, ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Mavacamten**, der aus dem statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der klinisch relevanten provozierten LVOTO,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemessen als post-Valsalva LVOT-G, und numerischen Vorteilen im klinischen Ansprechen und in der Verträglichkeit resultiert.

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

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

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

Aficamten wird laut Zulassung zur Behandlung der symptomatischen (NYHA-Funktionsklasse II-III) HOCM bei erwachsenen Patienten angewendet.

HOCM ist eine überwiegend erblich bedingte, chronisch-progrediente Muskelerkrankung des Herzens, die sich durch eine Vergrößerung (Hypertrophie) des Herzmuskels im linken Ventrikel manifestiert. Die Erkrankung wird primär durch Mutationen in Genen kodierend für Proteine des kardialen Sarkomers verursacht. Die komplexe und äußerst heterogene Pathophysiologie der HOCM kann eine Vielzahl funktioneller Störungen zur Folge haben, darunter Mitralklappeninsuffizienz, diastolische und systolische Funktionsstörungen, Myokardinfarkt, Arrhythmien sowie potenziell eine autonome Dysregulation. In der Folge leiden Patienten mit HOCM typischerweise unter einer Vielzahl an Symptomen einer Linksherzinsuffizienz, die die körperliche Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit erheblich beeinflussen können. Die Ursache der Symptome ist ein komplexes Zusammenspiel der pathophysiologischen Manifestationen wie insbesondere LVOTO (mit oder ohne Mitralklappeninsuffizienz), die diastolische Dysfunktion, Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen. Allgemeine hieraus resultierende Symptome sind neben der generell eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit Atemnot, Fatigue, Schwindel oder Benommenheit und Herzrasen, über die jeweils 90 % der Patienten berichten und die oft gleichzeitig und insbesondere bei körperlicher Belastung auftreten oder sich verschlimmern. Patienten mit HOCM leiden häufig ebenfalls unter ischämischem Brustschmerz, der ähnlich einer Angina pectoris sein kann.

Die Symptome der Herzinsuffizienz und die daraus resultierende reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mit HOCM hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und das Wohlergehen der Patienten. Die Patienten sind durch ihre Symptomatik bei alltäglichen Tätigkeiten wie Gehen, Treppensteigen und Dinge hochheben physisch eingeschränkt.

Patienten mit HOCM werden in der Klinik anhand ihrer Symptomatik basierend auf der Klassifikation der NYHA für funktionale Kapazität und objektive Einschätzung in vier

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Funktionsklassen eingeteilt. I: Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, keine Symptome bei Alltagsaktivität. II: Leichte Einschränkung, Symptome bei gewöhnlicher körperlicher Belastung. III: Deutliche Einschränkung, Symptome bereits bei leichter körperlicher Aktivität. IV: Symptome in Ruhe, körperliche Aktivität kaum oder nicht möglich.

Die Zielpopulation von Aficamten umfasst entsprechend der Zulassung erwachsene symptomatische Patienten mit HOCM in den NYHA-Funktionsklassen II–III.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aktuelle Therapiesituation und therapeutischer Bedarf bei HOCM

HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergeht. Die meisten Patienten mit HOCM leiden unter erhöhter funktioneller Einschränkung und erheblich verschlechterter Lebensqualität. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein. Die Symptomatik wird oft durch körperliche Belastung im Rahmen alltäglicher Aktivitäten entweder provoziert oder verschlechtert, sodass Tätigkeiten wie Treppensteigen, Gegenstände hochheben oder auch ein einfacher Spaziergang für die Patienten nicht ohne Einschränkungen möglich sind. Ein Großteil der symptomatischen Patienten berichtet zudem über einen negativen Einfluss der Symptome auf ihre emotionale und psychische Funktion mit Angstzuständen und Depressionen. In Folge der reduzierten körperlichen Belastungsfähigkeit und damit reduzierten Fähigkeit physisch aktiv zu werden, sind durch die Erkrankung auch die Ausübung eines Berufs, das Familienleben und andere soziale Interaktionen betroffen. Neben der unmittelbaren Symptomatik leiden Patienten zudem unter einem erhöhten ständigen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, akute Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod, was zusätzlich zu psychischen Belastungen wie Angstzuständen führt.

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker und CCB der Behandlungsstandard in der symptomatischen Therapie der HOCM gewesen. Bei diesen Wirkstoffklassen erfolgt der Einsatz jedoch weitestgehend off-label, da lediglich Propranolol – ein nicht mehr häufig verwendeter Betablocker mit mangelhafter Evidenz – eine Zulassung für HOCM hat. Betablocker und CCB adressieren nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie von HOCM, entsprechend ist ihre Wirkung auf die Symptomatik, die körperliche und nicht-physische Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität oft unbefriedigend. Während Betablocker – die am häufigsten eingesetzten Medikamente bei HOCM – typische Symptome wie Atemnot und Brustschmerz teilweise lindern können, konnte bislang keine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in größeren klinischen Studien gezeigt werden. Eine Wirksamkeit auf den natürlichen Verlauf oder Hinweise auf krankheitsmodifizierende Potenziale konnten Betablocker oder CCB ebenfalls nicht zeigen. Im Gegenteil haben diese Wirkstoffe systemische Nebenwirkungen, die zusammen mit der limitierten Wirksamkeit zu einer schlechten Adhärenz führen können. Eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Septumreduktionstherapie (SRT), als invasive Therapieoption für Patienten, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie weiterhin eine schwere Symptomatik aufweisen, kann die Obstruktion verringern, stellt aber ebenfalls keine nachhaltige Therapieoption dar, da sie nicht in den progredienten Krankheitsverlauf eingreift und zudem mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann.

Seit 2023 ist in der EU der CMI Mavacamten für die Behandlung symptomatischer Patienten mit HOCM zugelassen. Die Wirkung von Mavacamten zielt direkt auf die zugrundeliegende Pathophysiologie und es konnte in der placebokontrollierten Studie EXPLORER-HCM die körperliche Belastungsfähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Symptomatik der Herzinsuffizienz signifikant verbessern. Ein relevanter Teil der Patienten spricht jedoch nicht ausreichend auf die Therapie mit Mavacamten an und hat somit nach wie vor kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis. Diesen Patienten steht derzeit keine medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung. Dabei geht die Therapie mit einigen Herausforderungen im klinischen Alltag einher, die aus der Pharmakokinetik von Mavacamten resultieren: Mavacamten ist durch eine lange und interindividuell variable Halbwertszeit gekennzeichnet, wodurch ein verzögerter Steady-State erreicht wird und Dosisanpassungen nur zeitverzögert wirksam sind (Dosisanpassungen nur alle 4–8 Wochen zulässig). Zusätzlich führt die Metabolisierung über das genetisch polymorphe Enzym CYP2C19 zu relevanter Variabilität der Plasmaspiegel, was eine der Therapie vorangestellte Genotypisierung und eine individualisierte Dosierung erforderlich macht. Klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen über die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 können die Exposition weiter beeinflussen und erfordern besondere Vorsicht bei Begleitmedikationen. Insgesamt bedingen diese pharmakokinetischen Eigenschaften die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der kardialen Funktion sowie eines strukturierten und komplexen Dosismanagements. In der Schwangerschaft ist Mavacamten kontraindiziert.

Fazit zum therapeutischen Bedarf bei HOCM

Die Symptomatik und die mit ihr einhergehende Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit HOCM kann bislang nur unzureichend behandelt werden. Zugelassene Behandlungsoptionen mit belegter Wirksamkeit und Sicherheit sind weiterhin limitiert. Betablocker und CCB können zwar einen Einfluss auf die Symptomatik haben, setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Pathophysiologie der HOCM an. Eine anhaltende Verbesserung insbesondere der körperlichen Belastbarkeit konnte folglich nicht belegt werden. Die deutlich reduzierte Belastbarkeit führt jedoch zu den größten Einschränkungen bei vielen alltäglichen Aktivitäten inklusive des Soziallebens und hat damit direkte Einflüsse auf die Lebensqualität. Mavacamten, als erstes zugelassenes Medikament mit belegter Wirksamkeit auf die körperliche Belastbarkeit und einem krankheitsmodifizierenden Potenzial, ist der erste Vertreter der Substanzklasse der CMI und damit Teil einer bedeutsamen Weiterentwicklung der Therapielandschaft bei HOCM. Dennoch besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur Behandlung der HOCM mit vereinfachter Patientenführung im Versorgungsalltag.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Aficamten

Aficamten ist gemäß Zulassung für die Therapie von erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM indiziert. Wie oben beschrieben, stehen Patienten in diesem Anwendungsgebiet nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.

Aficamten ist ein neuer CMI mit optimierten pharmakokinetischen Eigenschaften. Seine Wirksamkeit und Sicherheit konnte in dem bislang größten Studienprogramm eines CMI bei HOCM gezeigt werden. Aficamten adressiert wie auch Mavacamten das kardiale Myosin und damit die zugrundeliegende Pathophysiologie bei HOCM, was sein krankheitsmodifizierendes Potenzial begründet.

In der pivotalen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-RCT SEQUOIA-HCM konnte Aficamten die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die allgemeine Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant und in klinisch relevantem Maße verbessern. In der Studie SEQUOIA-HCM zeigte Aficamten die bislang höchste berichtete Wirksamkeit auf eine rasche und anhaltende Reduktion der linksventrikulären Obstruktion gemessen als LVOT-G, was als Grund für die bedeutsamen Verbesserungen bei der körperlichen Belastbarkeit, den Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angenommen wird. Zudem wurde unter Aficamten die Zeit, in der Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung (anhaltende schwere Symptomatik trotz medikamentöser Therapie und relevante LVOTO) erfüllten, signifikant reduziert. Weiterhin führte die Behandlung mit Aficamten zu signifikanten Verbesserungen bei wichtigen klinisch relevanten Parametern, die bei Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Hierzu zählen das NT-proBNP als wichtiger prognostischer kardialer Biomarker und kardiale Struktur-Parameter wie der linksventrikuläre Massenindex (LVMI), die linksventrikuläre Wanddicke und der Volumenindex des linken Vorhofs (LAVI). Dabei war Aficamten ähnlich verträglich wie Placebo. Absenkungen der LVEF < 50 %, die bei Therapie mit CMI in Folge der reduzierten Kontraktilität auftreten können und ein Indikator für eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz sind, konnten in der Studie durch Dosisreduktionen von Aficamten wirksam behandelt werden. Gänzliche Therapieunterbrechung aufgrund von LVEF < 50 % waren nicht notwendig. Patienten, bei denen in der sich anschließenden Langzeitstudie FOREST-HCM die Basistherapie mit Betablockern beendet wurde, profitierten weiter von den guten Effekten von Aficamten, ohne dass es zu relevanten Nebenwirkungen kam. Eine Monotherapie mit Aficamten kann somit die potenziellen Risiken und Nebenwirkungen einer Polymedikation mit einem Betablocker bei vergleichbarer Wirksamkeit ermöglichen.

In einer weiteren doppelblinden RCT, MAPLE-HCM, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten als Monotherapie direkt mit dem Standard-Betablocker Metoprolol als Monotherapie verglichen. Neben chronisch erkrankten und mit einer HOCM-gerichteten Hintergrundtherapie vorbehandelten Patienten wurden in die Studie ebenfalls gänzlich therapienaive oder kürzlich diagnostizierte Patienten in die Studie eingeschlossen. Die guten Ergebnisse aus der Studie SEQUOIA-HCM konnten in der Studie MAPLE-HCM weitestgehend bestätigt werden. Die Studie stellt somit den bislang einzigen direkten Beleg für eine Überlegenheit eines CMI über die Standarderstlinientherapie mit einem Standard-Betablocker in Bezug auf die Reduktion der Obstruktion, der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Leistungsfähigkeit, der Symptomatik und der Lebensqualität dar. Zudem zeigen diese Daten auf einzigartige Weise, dass der CMI Aficamten unabhängig von jeglicher HOCM-Hintergrundtherapie signifikante und klinisch relevante Effekte bei HOCM hat. Hierzu gehört ebenfalls der Einfluss der Aficamten-Monotherapie auf die kardialen Strukturparameter LAVI und LVMI als Maße für Remodellierung des hypertrophierten Herzmuskels.

Zusammengefasst stellen die beobachteten Effekte in beiden Studien somit eine deutliche, bedeutsame und therapierelevante Verbesserung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB dar. Dabei ist Aficamten gut verträglich.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakologie und insbesondere Pharmakokinetik auf. Hieraus ergeben sich für Aficamten mehrere therapeutische Vorteile und schließlich eine verbesserte Anwenderfreundlichkeit im klinischen Alltag im Vergleich zu Mavacamten:

Das Aficamten-Molekül wurde so konzipiert, dass seine Halbwertszeit im Körper für eine einmal tägliche Verabreichung geeignet ist und der Steady-State innerhalb von zwei Wochen erreicht wird. Dies ermöglicht eine flexiblere und verkürzte Dosis-Titrationsphase mit Dosiserhöhungen alle 2–8 Wochen und damit eine schnellere Dosiseinstellung auf die wirksamste Dosis im Vergleich zu Mavacamten (Dosiserhöhungen nur alle 4–8 Wochen). Bei Patienten mit besonders hohen LVOT-G (> 100 mmHg) kann die Therapie mit Aficamten sogar mit einer erhöhten initialen Dosis von 10 mg begonnen werden. Dies ermöglicht verglichen mit Mavacamten einen rascheren Wirkeintritt, ein früheres Erreichen der Erhaltungsdosis sowie potenziell weniger echokardiographische Kontrollen und Arztbesuche während der Titration. Die optimierte Pharmakokinetik ermöglicht zudem eine rasche Dosisreduktion, was beispielsweise bei Nebenwirkungen wie einer systolischen Dysfunktion eine bessere Steuerbarkeit der Wirkstärke zulässt. Im Falle von Aficamten bedeutet dies, dass bei einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 50 % die Therapie nicht unterbrochen und erneut initiiert werden muss, sondern lediglich eine Reduktion auf die nächstniedrigere Dosierungsstufe erfolgt. Dieses flexible Dosierungskonzept ist bei CMI einmalig und erweitert die therapeutischen Optionen einschließlich des Einsatzes bei Patienten mit einer LVEF im Bereich von 40–50 %, sofern ihre vorherige Erhaltungsdosis > 5 mg war.

Da Aficamten im Gegensatz zu Mavacamten nicht in relevantem Ausmaß über das polymorphe Enzym CYP2C19, sondern primär über CYP3A4 und weitere CYP verstoffwechselt wird, setzt die Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Mavacamten keine CYP2C19-Genotypisierung voraus. Diese Genotypisierung ist in der klinischen Praxis teilweise mit organisatorischem und zeitlichem Aufwand verbunden und kann den Therapiebeginn verzögern. Ihr Wegfall ermöglicht bei Aficamten einen schnelleren und unkomplizierteren Therapiestart, vermeidet Verzögerungen, reduziert potenziell Kosten und vereinfacht die Behandlung sowohl für Behandelnde als auch für Patienten. Gleichzeitig ist die pharmakokinetische Variabilität geringer, und das Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen besser kalkulierbar. Insgesamt ergibt sich daraus ein potenziell geringeres Risiko für eine toxische Akkumulation und damit assoziierte kardiale Nebenwirkungen, was auf eine größere therapeutische Breite im Vergleich zu Mavacamten hindeutet. Zudem bestehen für Aficamten derzeit keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichbaren Einschränkungen hinsichtlich einer Anwendung in der Schwangerschaft, während Mavacamten aufgrund präklinischer Daten in der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

In einem indirekten Vergleich mit Mavacamten konnte Aficamten einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der klinisch relevanten provozierten linksventrikulären Obstruktion, gemessen als post-Valsalva LVOT-G, zeigen. Die Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe war basierend auf dem indirekten Vergleich ähnlich.

Fazit

Mit Aficamten steht für Patienten mit symptomatischer HOCM ein sicherer und wirksamer, neuer CMI zur Verfügung. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB konnte Aficamten die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die Symptomatik und die Lebensqualität deutlich verbessern. Hierzu zählt insbesondere der Beleg der Überlegenheit eines CMI gegenüber dem Standard-Betablocker Metoprolol, der in der Behandlung mit Aficamten erstmalig gezeigt werden konnte. Aficamten weist im Vergleich zu Mavacamten, eine optimierte Pharmakokinetik auf und konnte gegenüber Mavacamten eine signifikant größere Reduktion der linksventrikulären Obstruktion erreichen. Entsprechend deckt Aficamten den hohen therapeutischen Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur Behandlung der HOCM und ermöglicht durch seine optimierte Pharmakokinetik eine vereinfachte und flexiblere Patientenführung mit schnellerer Dosisfindung, besserer Steuerbarkeit und reduzierter Komplexität im klinischen Alltag.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	18.900–19.500
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Nicht quantifizierbar	18.900–19.500
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	20.456,72 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Mavacamten	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	21.164,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Eine ausführliche Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ist der Fachinformation von MYQORZO® zu entnehmen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Kardiomyopathie hat.

Vor Behandlungsbeginn ist eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie vorzunehmen. Die Einleitung oder Auftitration von MYQORZO® bei Patienten mit LVEF < 55 % wird nicht empfohlen. Die LVEF und der LVOT-G unter Valsalva-Manöver sollten während der Titration regelmäßig bewertet werden, um einen angemessenen Zielwert für den LVOT-G unter Valsalva-Manöver zu erreichen und gleichzeitig eine LVEF von ≥ 50 % aufrechtzuerhalten. Für die Anwendung von Aficamten ist keine Genotypisierung der CYP des Patienten notwendig, da Aficamten ein breites metabolisches Profil aufweist und somit der Plasmaspiegel von Aficamten nicht von der Aktivität eines einzelnen CYP abhängt.

Dosierung

Der Dosisbereich liegt zwischen 5 mg und 20 mg (entweder 5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg zum Einnehmen einmal täglich. Bei Patienten mit LVOT-G ≥ 100 mmHg sollte eine Anfangsdosis von 10 mg in Betracht gezogen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 8 Wochen um 5 mg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis oder die maximale Dosis von 20 mg erreicht ist. Die Erhaltungsdosis wird auf Basis der LVEF und des LVOT-G des Patienten individuell festgelegt. Empfehlungen für die Dosierung auf der Grundlage der LVEF- und LVOT-G-Kriterien sind in der Fachinformation im Detail aufgeführt.

Das Absetzen von Aficamten kann zum Wiederauftreten von HCM-Symptomen führen. Eine allmähliche Dosisreduktion kann die Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung verringern.

Dosisanpassung bei Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit bestimmten CYP2C9-Inhibitoren, die auch CYP2D6-/CYP3A-Inhibitoren sein können oder starken Induktoren erfordert

Dosisanpassungen, engmaschige Kontrollen von LVEF und LVOT-Gradient sowie teils eine Begrenzung der Erhaltungsdosis auf maximal 15 mg bzw. ist bei bestimmten Kombinationen gänzlich kontraindiziert. Ausführliche Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Einnahme versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Die nächste geplante Dosis sollte am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden. Es dürfen nicht zwei Dosen am selben Tag eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min) bis mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leber ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind: z. B. Adagrasib oder mehr als eine Einzeldosis Fluconazol (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
- Starke CYP3A4-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind: Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion definiert als LVEF < 50 %

Aficamten verringert die kardiale Kontraktilität und die LVEF. Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion kann bei Patienten auftreten, die kardiale Myosininhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten, bei denen eine schwere interkurrente Erkrankung (z. B. schwerwiegende Infektion) oder Arrhythmie (z. B. neues oder unkontrolliertes Vorhofflimmern) auftritt, kann ein höheres Risiko für die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion und Herzversagen bestehen. Eine zusätzliche Überwachung sollte bei asymptomatischer LVEF-Reduktion mit interkurrenten Erkrankungen und Arrhythmien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Der klinische Status und die LVEF des Patienten sollen vor und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden und die Dosis ist entsprechend anzupassen. Neue oder sich verschlechternde Arrhythmien, Dyspnoe, Brustkorbschmerz, Ermüdung/Fatigue, Beinödem oder Erhöhungen des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) können Anzeichen und Symptome eines Herzversagens sein und Anlass für eine Beurteilung der Herzfunktion geben.

Herzversagen oder Verlust des Ansprechens auf Aficamten durch Wechselwirkungen

Aficamten wird durch CYP2C9-, CYP2D6- und CYP3A-Enzyme metabolisiert. Die Einleitung einer Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln, die mehrere P450-Wege der Aficamten-Elimination hemmen (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Fluvoxamin), und starker CYP2C9-Inhibitoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Das Absetzen von moderaten bis starken CYP3A-Induktoren und moderaten bis starken CYP2C9-Induktoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen. Umgekehrt kann die Einnahme bestimmter Arzneimittel, die P450s induzieren (z. B. Rifampicin, moderate bis starke CYP3A- oder CYP2C9-Induktoren), zu verringerten Blutkonzentrationen von Aficamten und einem potenziellen Wirksamkeitsverlust führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hingewiesen werden und ihren Arzt vor und während der Behandlung mit MYQORZO® über alle gleichzeitig verabreichten Arzneimittel informieren.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aficamten bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor und tierexperimentelle Studien geben nicht hinreichend Aufschluss über das mütterliche oder embryofetale Risiko beim Menschen. Eine Schädigung des Fötus kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aficamten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Anwendung von Aficamten kann Schwindelgefühl auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Schwindelgefühl auftritt.