

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aficamten (MYQORZO®)

Cytokinetics Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis.....	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	56
4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM	56
4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-HCM	58
4.2.5.2.1.3 Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-CN.....	59
4.2.5.2.2 Patientenrelevante und klinische relevante Endpunkte.....	60
4.2.5.2.2.1 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der dargestellten Endpunkte	63
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	79
4.2.5.2.3.1 Analysepopulationen	79
4.2.5.2.3.2 Analysemethoden	80
4.2.5.3 Metaanalysen	84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	89
4.2.5.6.1 Benennung des Brückenkomparators.....	91
4.2.5.6.2 Prüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz	91
4.2.5.6.2.1 Prüfung der Ähnlichkeit der Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN.....	91
4.2.5.6.2.2 Prüfung auf Homogenität	92
4.2.5.6.2.3 Prüfung auf Konsistenz	92
4.2.5.6.2.4 Methodik.....	92
4.2.5.6.2.5 Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen	92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	93

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche	96
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	99
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	101
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	131
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	133
4.3.1.3.1	Endpunkte aus RCT	135
4.3.1.3.1.1	Morbidität	139
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	203
4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit	228
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	239
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppen – RCT.....	241
4.3.1.3.2.2	Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen – RCT	245
4.3.1.3.2.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – RCT.....	257
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	289
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	289
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	289
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	290
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	291
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	293
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	294
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	295
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	297
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	297
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	321
4.3.2.1.2.3	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme	322
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	336
4.3.2.1.3.1	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen auf Basis von RCT	338
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	395
4.3.2.1.3.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – indirekte Vergleiche aus RCT.....	399
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	402

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	402
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	403
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	404
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	404
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	405
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	406
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	406
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	407
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	407
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	407
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	408
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	409
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	409
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	411
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	428
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	429
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	429
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	429
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	430
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	430
4.6	Referenzliste.....	431
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		439
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		442
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		445
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		446
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		453
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		517
Anhang 4-G : Weitere Analysen		550

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten	23
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen HOCM-Standardtherapie mit Betablockern und CCB	27
Tabelle 4-3: 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	37
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien eines direkten Vergleichs von Aficamten mit Mavacamten	46
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten	46
Tabelle 4-6: Endpunkte aus den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM, die im Dossier dargestellt werden	60
Tabelle 4-7: Endpunkte, die für den indirekten Vergleich von Aficamten und Mavacamten dargestellt werden	62
Tabelle 4-8: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung	88
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM	107
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MAPLE-HCM	111
Tabelle 4-18: Kriterien für Dosisanpassungen von Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM	117
Tabelle 4-19: HOCM-gerichtete Begleitmedikation in der Studie SEQUOIA-HCM	118

Tabelle 4-20: Kriterien zur Dosistitrationen von Metoprolol in der Studie MAPLE-HCM..	126
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM.....	133
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen	139
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu...	143
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO ₂ – Studie MAPLE-HCM.....	144
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LVOT-G, kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	145
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G – Studie SEQUOIA-HCM ...	146
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LVOT-G – Studie MAPLE-HCM	147
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G – Studie MAPLE-HCM	148
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM	151
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM	152
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM.....	153
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM.....	154
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM.....	155
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM.....	156
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SRT-Eignung – Studie SEQUOIA-HCM.....	157
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SRT-Eignung – Studie MAPLE-HCM.....	158

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeine Symptomatik (PGI-C).....	159
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des PGI-C in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM	161
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MAPLE-HCM	163
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS).....	164
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	166
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der EQ-5D-5L VAS in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analyse – Studie SEQUOIA-HCM	168
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse – Studie SEQUOIA-HCM	169
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analyse – Studie MAPLE-HCM.....	170
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse – Studie MAPLE-HCM.....	171
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET	174
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET	175
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM	176
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse – Studie SEQUOIA-HCM	177
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM	178

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse – Studie MAPLE-HCM	180
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR	182
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels TTE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM	185
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels CMR, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM	186
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels TTE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MAPLE-HCM	188
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung prognostischer Biomarker	195
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Auswertung zur proportionalen Reduktion – Studie SEQUOIA-HCM	197
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Auswertung zur absoluten Reduktion – Studie SEQUOIA-HCM	198
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Auswertung zur proportionalen Reduktion – Studie MAPLE-HCM	199
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Auswertung zur absoluten Reduktion – Studie MAPLE-HCM	200
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)	204
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des KCCQ in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-71: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM	207

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	208
Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM.....	210
Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	211
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7).....	216
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des SAQ-7 Gesamtscores in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-78: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	219
Tabelle 4-79: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	220
Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM	222
Tabelle 4-81: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	223
Tabelle 4-82: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit	229
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-84: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten – Studie SEQUOIA-HCM	231
Tabelle 4-85: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten – Studie MAPLE-HCM	232
Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT – Studie SEQUOIA-HCM.....	234
Tabelle 4-87: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie SEQUOIA-HCM.....	235
Tabelle 4-88: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT – Studie MAPLE-HCM.....	236

Tabelle 4-89: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie MAPLE-HCM.....	237
Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM.....	241
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA-HCM.....	246
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MAPLE-HCM.....	251
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO ₂ – Studie SEQUOIA-HCM.....	257
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM.....	259
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM.....	260
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) – Studie MAPLE-HCM.....	262
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – NT-proBNP – Studie SEQUOIA-HCM.....	264
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Proportionale Reduktion des NT-proBNP – Studie SEQUOIA-HCM.....	266
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Proportionale Reduktion des Hs-cTnI – Studie SEQUOIA-HCM.....	267
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Reduktion des NT-proBNP – Studie MAPLE-HCM.....	269
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-CSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	271
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-TSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	272
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-OSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	273
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-OSS Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM.....	274
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Gesamt-Score Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	277
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Anginafrequenz-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	278
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	279

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM	280
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Gesamt-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM.....	281
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7-Gesamt-Score Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM	282
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Anginafrequenz-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	283
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Physische-Limitationen-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM	284
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Lebensqualität-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM.....	285
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score, Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM	286
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte Gesamtrate SUE – Studie SEQUOIA-HCM.....	288
Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Mavacamten	291
Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Mavacamten	291
Tabelle 4-118: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT.....	294
Tabelle 4-119: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT.....	295
Tabelle 4-120: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten	296
Tabelle 4-121: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten...	298
Tabelle 4-122: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Mavacamten.....	301
Tabelle 4-123: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten – Studie EXPLORER-HCM.....	304
Tabelle 4-124: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten – Studie EXPLORER-CN	306
Tabelle 4-125: Schema zur Dosisreduktion der in der Studie EXPLORER-HCM.....	311
Tabelle 4-126: Schema zur Dosissteigerung der Studie EXPLORER-HCM	312
Tabelle 4-127: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	321
Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	325

Tabelle 4-129: HOCM-Hintergrundtherapie in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM.....	330
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	336
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	338
Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen	339
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche	341
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO ₂ – Studie EXPLORER-HCM.	342
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Studie EXPLORER-HCM	343
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-HCM	344
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-HCM.....	345
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Studie EXPLORER-CN ...	346
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-CN.....	347
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO ₂	350
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva).....	351
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten	352
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – NYHA-Funktionsklasse	353
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten	354
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – NYHA-Funktionsklasse	355
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	356
Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeine Symptomatik (PGI-C).....	357

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) in RCT für indirekte Vergleiche	358
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM	359
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	360
Tabelle 4-151: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	361
Tabelle 4-152: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	362
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT für indirekte Vergleiche	362
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM	364
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	365
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	366
Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Maximale Belastungszeit	367
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Maximale Belastungszeit in RCT für indirekte Vergleiche	367
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt zum Endpunkt Maximale Belastungszeit (kontinuierliche Analyse), aus RCT für indirekte Vergleich – Studie EXPLORER-HCM ...	368
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt zum Endpunkt Maximale Belastungszeit (Ereigniszeitanalyse), aus RCT für indirekte Vergleich – Studie EXPLORER-HCM	369
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den ergänzenden CPET-Endpunkt für den indirekten vergleich Aficamten vs. Mavacamten – maximale Belastungszeit mittels kontinuierlicher Analyse	370
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den ergänzenden CPET-Endpunkt für den indirekten vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ereigniszeitanalyse zur maximalen Belastungszeit	370
Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	371
Tabelle 4-164: Operationalisierung des Endpunkts NT-proBNP	372
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NT-proBNP in RCT für indirekte Vergleiche	372
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt NT-proBNP aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM	373
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt NT-proBNP für den indirekten vergleich Aficamten vs. Mavacamten	375
Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	375

Tabelle 4-169: Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ).....	377
Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in RCT für indirekte Vergleiche	378
Tabelle 4-171: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – kontinuierliche Analysen – Studie EXPLORER-HCM.....	379
Tabelle 4-172: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – kontinuierliche Analysen – Studie EXPLORER-CN	380
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten.....	382
Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten	383
Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	384
Tabelle 4-176: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit	385
Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche	386
Tabelle 4-178: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – UE-Gesamtraten – Studie EXPLORER-HCM	387
Tabelle 4-179: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – UE-Gesamtraten – Studie EXPLORER-CN.....	388
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE – Gepoolte Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	391
Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Gesamtraten UE	392
Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten.....	394
Tabelle 4-183: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten inkl. Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt	397
Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse – indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten.....	399
Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtrate SUE – indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	401
Tabelle 4-186: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	403

Tabelle 4-187: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	404
Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	404
Tabelle 4-189: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	405
Tabelle 4-190: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	407
Tabelle 4-191: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	408
Tabelle 4-192: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen HOCM-Standardtherapie mit Betablockern und CCB.....	412
Tabelle 4-193: 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	422
Tabelle 4-194: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	429
Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SEQUOIA-HCM	454
Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAPLE-HCM	469
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-HCM	484
Tabelle 4-198: Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-CN	505
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM	518
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EXPLORER-HCM	529
Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXPLORER-CN	537

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Aficamten vs. Mavacamten	91
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4-3: Entwicklung des Mittelwerts des post-Valsalva LVOT-G im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM	149
Abbildung 4-4: Entwicklung des Mittelwerts des LVOT-G in Ruhe im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	149
Abbildung 4-5: Entwicklung des Mittelwerts des post-Valsalva LVOT-G im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM	150
Abbildung 4-6: Entwicklung des Mittelwerts des LVOT-G in Ruhe im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	150
Abbildung 4-7: Veränderung des Mittelwerts der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	172
Abbildung 4-8: Veränderung des Mittelwerts der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	172
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch des CPET bei Behandlungsende in Woche 24 – Studie SEQUOIA-HCM.....	181
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch des CPET bei Behandlungsende in Woche 24 – Studie MAPLE-HCM.....	181
Abbildung 4-11: Mittelwert der LVEF, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	190
Abbildung 4-12: Mittelwert der LVESV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	190
Abbildung 4-13: Mittelwert der LVEDV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	191
Abbildung 4-14: Mittelwert des LAVI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	191
Abbildung 4-15: Mittelwert des LVMI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	192
Abbildung 4-16: Mittelwert der LVEF, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	192
Abbildung 4-17: Mittelwert des LVESV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	193
Abbildung 4-18: Mittelwert des LVEDV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	193
Abbildung 4-19: Mittelwert des LAVI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	194

Abbildung 4-20: Mittelwert des LVMI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	194
Abbildung 4-21: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	201
Abbildung 4-22: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des Hs-cTnI im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	201
Abbildung 4-23: Entwicklung des Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	202
Abbildung 4-24: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	202
Abbildung 4-25: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des Hs-cTnI im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	203
Abbildung 4-26: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-CSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM.....	212
Abbildung 4-27: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-TSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM.....	213
Abbildung 4-28: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-OSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM.....	213
Abbildung 4-29: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-CSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM.....	214
Abbildung 4-30: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-TSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM.....	214
Abbildung 4-31: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-OSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM.....	215
Abbildung 4-32: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Gesamtscores im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM.....	224
Abbildung 4-33: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Angina Frequency Scores im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	224
Abbildung 4-34: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Physical Limitation Scores im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM.....	225
Abbildung 4-35: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Lebensqualität-Scores im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM.....	225
Abbildung 4-36: Abbildung 4-37: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Gesamtscores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	226
Abbildung 4-38: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Angina Frequency Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	226
Abbildung 4-39: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Physical Limitation Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	227
Abbildung 4-40: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Lebensqualität-Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM.....	227

Abbildung 4-41: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Mavacamten für einen indirekten Vergleich vs. Aficamten	293
Abbildung 4-42: Netzwerkstrukturen die indirekten Vergleiche für den Endpunkt Klinisches Ansprechen – Aficamten vs. Mavacamten	339
Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – post-Valsalva LVOT-G – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	348
Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G in Ruhe – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	348
Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	349
Abbildung 4-46: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) – Aficamten vs. Mavacamten	356
Abbildung 4-47: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Aficamten vs. Mavacamten	361
Abbildung 4-48: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für die ergänzenden CPET-Endpunkte – Aficamten vs. Mavacamten	366
Abbildung 4-49: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt NT-proBNP – Aficamten vs. Mavacamten	371
Abbildung 4-50: Netzwerkstrukturen der indirekten Vergleiche für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – Aficamten vs. Mavacamten	376
Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – KCCQ CSS – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	381
Abbildung 4-52: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Verträglichkeit – Aficamten vs. Mavacamten	384
Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Gesamtrate UE unabhängig vom Schweregrad – Forest Plots der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	389
Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – SUE – Forest Plots der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN	390
Abbildung 4-55: Flow-Chart der Studie SEQUOIA-HCM	468
Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie MAPLE-HCM	483
Abbildung 4-57: Flow-Chart für Studie EXPLORER-HCM	504
Abbildung 4-58: Flow-Chart für Studie EXPLORER-CN	516

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
CCB	Calciumkanal-Antagonist
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CMI	Kardialer Myosininhibitor
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trial Register
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

Abkürzung	Bedeutung
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
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
hs-cTnI	Hochsensitives kardiales Troponin I
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAVI	Volumenindex des linken Vorhofs
LSM	Least Square Mean
LSMD	Least Square Mean Difference
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVOT-G	Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mantel-Haenszel
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OSS	Overall Summary Score
OUES	Oxygen Uptake Efficiency Slope
PGI-C	Patient Global Impression of Change

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pVO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risiko Differenz
RR	Risk Ratio
SAF	Safety-Analysis-Set
SAQ-7	Seattle angina questionnaire-7
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standard of Care
SRT	Septumreduktionstherapie
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VAT	Ventilatorische anaerobe Schwelle
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie (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 [1]. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein.

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker – wie Metoprolol – und Calciumkanal-Antagonisten (CCB) die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen [2, 3]. 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 [2].

Mavacamten, als erstes zugelassenes Medikament mit belegter Wirksamkeit auf die körperliche Belastbarkeit und einem krankheitsmodifizierenden Potenzial, ist der erste Vertreter der Substanzklasse der kardialen Myosininhibitoren (CMI) und damit Teil einer bedeutsamen Weiterentwicklung der Therapielandschaft bei HOCM. Dennoch besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen – wie Aficamten – zur Behandlung der HOCM.

Fragestellung

MYQORZO® mit dem Wirkstoff Aficamten ist gemäß Fachinformation für die Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association-(NYHA-)Funktionsklasse II–III) obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten indiziert [4].

Entsprechend den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgt die Nutzenbewertung von Aficamten basierend auf folgender Fragestellung, die die Komponenten Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen umfasst:

Was ist der Zusatznutzen von Aficamten in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer (NYHA-Funktionsklasse II–III) HOCM im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Mavacamten, bestimmt anhand patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erhoben wurden?

Datenquellen

RCT für den direkten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten konnten in der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Im vorliegenden Dossier wird daher zunächst der medizinische Nutzen von Aficamten gegenüber der langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB basierend auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten aus der pivotalen RCT SEQUOIA-HCM und der RCT MAPLE-HCM dargestellt. In der Studie SEQUOIA-HCM wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten bei Patienten mit symptomatischer HOCM im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Studie MAPLE-HCM wiederum untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten als Monotherapie im direkten Vergleich mit dem Standard-Betablocker Metoprolol.

Die Fragestellung zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der zVT wird anschließend anhand eines indirekten Vergleichs basierend auf den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM beantwortet. Die Studie EXPLORER-HCM war die pivotale Studie zu Mavacamten und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Mavacamten im Vergleich zu Placebo.

Die im indirekten Vergleich berücksichtigten Studien sind dabei der Evidenzstufe 1 b zuzuordnen und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene aus. Die Ergebnisse der Studien sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien für den indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten

PICOS	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA-Funktionsklasse II–III) HOCM	A1	Andere Population als E1
Intervention	E2	Mavacamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der CAMZYOS®-Fachinformation	A2	Andere Intervention als E2

PICOS	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Vergleichstherapie	E3	- Aficamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der MYQORZO®-Fachinformation ODER - Mavacamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der CAMZYOS®-Fachinformation	A3	Andere Komparatoren als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien wird berichtet: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	E5	RCT, mind. 24 Wochen Studiendauer	A5	Keine RCT, oder Studiendauer kürzer als 24 Wochen
Publikationstyp	E6	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A6	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte verfügbar
HOCM: obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Endpunkte für den indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten

Zur Beantwortung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers wurden sowohl patientenrelevante Endpunkte als auch Endpunkte von hoher klinischer Relevanz bei HOCM eingeschlossen. Der Zusatznutzen von Aficamten im Vergleich mit der zVT Mavacamten wird anhand der folgenden Endpunkte bewertet:

Morbidität

Klinisches Ansprechen

- Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂
- Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT-G)
 - Post-Valsalva
 - In Ruhe

- NYHA-Funktionsklasse
- Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse

Allgemeine Symptomatik und Gesundheitszustand

- Patient Global Impression of Change (PGI-C)
- European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Visuelle Analogskala (VAS)

Verbesserung prognostischer Biomarker

- N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Maximale Belastungszeit

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Behandlungsabbrüche aufgrund von UE

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zum indirekten Vergleich

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aficamten

Für Aficamten wurden die beiden Studien SEQUOIA-HCM (Vergleich Aficamten vs. Placebo) und MAPLE-HCM (Vergleich Aficamten vs. Metoprolol) als best-verfügbare Evidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet der symptomatischen HOCM identifiziert. Bei beiden Studien handelt es sich um große, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien, die somit der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entsprechen. Aufgrund dieser Studiendesigns weisen die Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Entsprechend der Charakteristika der Patientenpopulationen, der Studiendauer, der Interventionen, der Studienkomparatoren und der Begleitbehandlungen sowie hinsichtlich der Auswahl der patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte sind die Daten der Studie SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und damit geeignet, das Ausmaß des medizinischen Nutzens von Aficamten bei symptomatischer HOCM gegenüber der langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB mit hoher Aussagesicherheit zu bestimmen.

Evidenz mit der zVT Mavacamten für indirekte Vergleiche

In der Studie EXPLORER-HCM wurde Mavacamten im Vergleich zu Placebo untersucht. Es handelt sich bei der Studie ebenfalls um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die somit ebenfalls der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entspricht. Als Datengrundlage sind das Herstellerdossier zur Nutzenbewertung von Mavacamten und die Originalpublikation verfügbar EXPLORER-HCM [5]. Entsprechend den Charakteristika der Patientenpopulationen, der Studiendauer, der Interventionen, der Studienkomparatoren und der Begleitbehandlungen sowie hinsichtlich der Auswahl der patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte sind die Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Weiterhin wurde die für einen indirekten Vergleich mit Aficamten notwendige Ähnlichkeitsannahme ausführlich geprüft.

Mit der Studie EXPLORER-CN wurde eine weitere RCT mit der zVT Mavacamten bei HOCM in der Literaturrecherche identifiziert. Die Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt, die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit unklar. Zudem liegen Ergebnisse nur in Form einer Publikation vor, weshalb im Vergleich zur Studie EXPLORER-HCM ein niedrigerer Detailgrad an Daten verfügbar ist, was die Machbarkeit von Analysen einschränkt. Da das Studiendesign der Studie EXPLORER-CN hinsichtlich der Patientencharakteristika, der Intervention, des Komparators und der Endpunkte (inklusive ihrer Operationalisierung) der Studie EXPLORER-HCM ähnlich ist, werden ihre Ergebnisse in diesem Dossier – wo möglich – ergänzend dargestellt und eine Meta-Analyse von EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN als ergänzende Evidenz herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM

Die Ähnlichkeitsannahme zu den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM für den indirekten Vergleich wurde eingehend geprüft. Die beiden Studien sind bezüglich ihres grundsätzlichen Studiendesigns, der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierungen und Validität und der wesentlichen demographischen Patientencharakteristika und Krankheitscharakteristika zu Baseline ähnlich und damit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet. Es bestehen zwischen den beiden Studien leichte Abweichungen hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte sowie in der Operationalisierung der schweren UE und bezüglich des Verhältnisses an Patienten, die eine Hintergrundtherapie mit Betablocker bzw. CCB erhalten haben. Diese Abweichungen können zu Unsicherheiten führen, die die grundsätzliche Validität des indirekten Vergleiches jedoch nicht infrage stellen.

Die wesentlichen Voraussetzungen des IQWiG-Methodenpapiers Version 8.0 für die Berücksichtigung des vorliegenden indirekten Vergleichs sind gegeben [6]:

- Der indirekte Vergleich ist auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet
- Es liegt ein adäquater gemeinsamer Brückenkomparator (Placebo) zur Adjustierung vor
- Die einbezogenen, qualitativ hochwertigen RCT weisen vergleichbare Design- und Strukturmerkmale auf

- Die jeweiligen Patientenpopulationen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf

Dabei werden die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM für den jeweiligen Wirkstoff durch die ergänzende Betrachtung der Studien MAPLE-HCM (Aficamten) und EXPLORER-CN (Mavacamten) gestützt, die jedoch nicht bzw. nur ergänzend für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden können.

Alle im Dossier herangezogenen Studien weisen die Evidenzstufe Ib auf. Dennoch unterliegen mittels Brückenkompator adjustierte indirekte Vergleich bekannten oder unbekannten Unsicherheiten zu Verzerrungen, sodass die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz maximal einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen rechtfertigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 RCT in 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 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 CMI bei HOCM dar.

Im Folgenden wird zunächst der medizinische Nutzen von Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB basierend auf den Ergebnissen der beiden RCT SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM beschrieben (siehe Tabelle 4-2 und folgende Abschnitte). Anschließend wird die primäre Fragestellung des vorliegenden Dossiers zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der zVT Mavacamten anhand eines indirekten Vergleichs der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM beantwortet (siehe Tabelle 4-3 und folgende Abschnitte).

Medizinischer Nutzen von Aficamten

Tabelle 4-2: 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		

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
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
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]

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
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]
Anginaassozierte 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 Hedges' g = 0,52 [0,28; 0,76]	LSMD = 0,99 [-2,80; 4,79] 0,6060 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		

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
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; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Morbidität

Klinisches Ansprechen

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂

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 [7]. 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 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 [8-12].

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 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 PGI-C und der EQ-5D-5L VAS 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

[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 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 [13, 14].

Verbesserung der maximalen Belastung, erhoben mittels ergänzender CPET-Endpunkte

Die maximale Belastungszeit, also die Länge des kardiopulmonaler 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 KCCQ und SAQ-7 erhoben. Es handelt sich bei beiden Fragebögen um validierte Erhebungsinstrumente, die patienten-relevante Aspekte der Lebensqualität erfassen.

Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Der KCCQ erfasst krankheitsspezifisch die Symptomlast, körperliche Einschränkung und 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 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 Fragebogen Seattle angina questionnaire-7 (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 UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE und 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 SOC und 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 sich 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 [1]. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein.

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker – wie Metoprolol – und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen [2, 3]. 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 [2].

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 die Standard-Erstlinientherapie bei HOCM gezeigt werden. Hierbei überwindet Aficamten zentrale Limitierungen von Betablockern bei HOCM wie geringe hämodynamische Effekte und eingeschränkte Leistungsverbesserungen (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 [15].

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.**

Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-3: 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

Endpunkt	Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aficamten
	Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	
Maximale Belastungszeit		
Maximale Belastungszeit ^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	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (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	
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		

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.

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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Aficamten bei Patienten mit HOCM

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker, wie Metoprolol, und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen [2, 3]. 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 [2]. 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 [16]. Diesen Patienten steht derzeit keine medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung [17]. 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 [18, 19]. 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 [4, 14, 20]. Aficamten adressiert als CMI das kardiale Myosin und damit die zugrundeliegende Pathophysiologie bei HOCM, was sein krankheitsmodifizierendes Potenzial begründet [18, 21].

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 liefert erstmalig Evidenz für die Überlegenheit eines CMI gegenüber Betablockern im direkten Vergleich. Als einziger CMI, und als einzige medikamentöse Therapieoption im Allgemeinen, konnte Aficamten als Monotherapie in der Studie MAPLE-HCM im direkten Vergleich mit dem Standard-Betablocker Metoprolol ebenfalls eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit, der HOCM-assoziierten Symptomatik der Herzinsuffizienz, des allgemein Gesundheitsstatus und der Lebensqualität zeigen. Hierbei waren in der Studie auch Patienten eingeschlossen, die gänzlich therapienaiv waren oder erst kürzlich diagnostiziert wurden. Für Aficamten als Monotherapie liegt somit erstmalig in der HOCM-Therapie positive Evidenz für einen bedeutsamen Vorteil gegenüber der Standard-Erstlinientherapie mit Betablockern vor.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakologie und insbesondere Pharmakokinetik auf [18]. Hieraus ergeben sich für Aficamten mehrere therapeutische 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 [18]. 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) [4, 17]. 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 [18, 19]. 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, gemessen als post-Valsalva LVOT-G, und numerischen Vorteilen im klinischen Ansprechen und in der Verträglichkeit resultiert.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Aficamten ist für die Behandlung der symptomatischen (NYHA-Funktionsklasse II-III) obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten indiziert [4].

Entsprechend den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgt die Nutzenbewertung von Aficamten basierend auf folgender Fragestellung, die die Komponenten Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen umfasst:

Was ist der Zusatznutzen von Aficamten in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM im Vergleich zur zVT Mavacamten, bestimmt anhand patientenrelevanter und klinische relevanter Endpunkte, die in RCT erhoben wurden?

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen von Aficamten basierend auf den Ergebnissen zu klinisch relevanten Endpunkten aus der pivotalen RCT SEQUOIA-HCM, der RCT MAPLE-HCM und der Zusatznutzen anhand eines indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Mavacamten abgeleitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Grundlage der Nutzenbewertung von Aficamten ist die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Zur Identifikation von Studien, mithilfe derer diese Fragestellung beantwortet werden kann, wurden Ein- und Ausschlusskriterien analog zum PICOS(Population, Intervention, Komparator [Comparator], Endpunkte [Outcomes], Studientyp [study type])-Schema festgelegt. Tabellen 4-4 und 4-5 geben eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen direkten bzw. indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien eines direkten Vergleichs von Aficamten mit Mavacamten

PICOS	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA-Funktionsklasse II–III) HOCM	A1	Andere Population als E1
Intervention	E2	Aficamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der MYQORZO®-Fachinformation	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	Mavacamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der CAMZYOS®-Fachinformation	A3	Andere Vergleichstherapie als E2
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	E5	RCT, mind. 24 Wochen Studiendauer	A5	Keine RCT, oder Studiendauer kürzer als 24 Wochen
Publikationstyp	E6	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A6	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte verfügbar
HOCM: obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten

PICOS	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA-Funktionsklasse II–III) HOCM	A1	Andere Population als E1

PICOS	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Intervention	E2	Mavacamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform entsprechend der CAMZYOS®-Fachinformation	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3	• Placebo • Metoprolol	A3	Andere Komparatoren als E3
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der folgenden Kategorien wird berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
Studientyp	E5	RCT, mind. 24 Wochen Studiendauer	A5	Keine RCT, oder Studiendauer kürzer als 24 Wochen
Publikationstyp	E6	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	A6	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte verfügbar
HOCM: obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Begründung der Auswahl von Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

In Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 sind jeweils die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für den direkten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten bzw. für einen indirekten Vergleich mit Mavacamten dargestellt. Im Folgenden wird die Auswahl dieser Kriterien begründet.

Population

Aficamten ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM zugelassen [4]. Entsprechend werden nur Studien mit erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Intervention

Für den direkten Vergleich mit Mavacamten werden nur Studien eingeschlossen, in denen als Intervention Aficamten in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform eingesetzt

wurde. Für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten wiederum können nur Studien eingeschlossen werden, in denen als Intervention entweder Aficamten oder Mavacamten entsprechend der jeweiligen zugelassenen Dosierung und Darreichungsform eingesetzt wurde.

Vergleichstherapie

Für den direkten Vergleich mit Mavacamten werden nur Studien eingeschlossen, in denen Mavacamten als Vergleichstherapie in der zugelassenen Dosierung und Darreichungsform eingesetzt wurde. Wie in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben konnten für den direkten Vergleich keine RCT mit der Vergleichstherapie Mavacamten identifiziert werden. Als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Aficamten wurden jedoch die beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM identifiziert, in denen der Komparator-Arm Placebo bzw. Metoprolol war. Folglich können für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten nur Studien herangezogen werden, deren Komparator Placebo oder Metoprolol als Brückenkompator dienen kann.

Endpunkte

Eingeschlossen werden nur Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt einer der Kategorien, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben wurde.

Studientyp

Es werden in die Nutzenbewertung nur RCT mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Publikationstyp

Für alle eingeschlossenen Studien müssen Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister verfügbar sein.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Suche nach direktvergleichenden RCT für den Vergleich von Aficamten mit der zVT

Zur Identifizierung von relevanten RCT für den Vergleich von Aficamten mit der zVT wurde am 16.03.2026 eine Suche in den Datenbanken, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials mittels der Suchoberfläche Ovid (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/>) durchgeführt. Grundlage für die Suche waren die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Anschließend wurden die Treffer entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Suchstrategien waren an die jeweilige Datenbank angepasst, umfassten keine generellen Einschränkungen und sind in Anhang 4-A hinterlegt.

Suche nach Studien mit Aficamten, die für einen adjustierten indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT geeignet sind

Zur Identifizierung von relevanten RCT für einen indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten wurde am 16.03.2026 eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials mittels der Suchoberfläche Ovid (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/>) durchgeführt. Grundlage für die Suche waren die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Anschließend wurden die Treffer entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Suchstrategien waren an die jeweilige Datenbank angepasst, umfassten keine generellen Einschränkungen und sind in Anhang 4-A hinterlegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS)

(<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Registersuche nach Studien mit Aficamten und nach Studien mit der zVT Mavacamten für den indirekten Vergleich wurde am 17.03.2026 entsprechend den Vorgaben des G-BA in den folgenden öffentlichen Registern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov),
- EU-Clinical Trial Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- Clinical Trials Information System (CTIS)
- Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (<http://clinicaldata.ema.europa.eu>),

Die Suchstrategien der Suchen auf clinicaltrials.gov, im EU-CTR und im CTIS sind im Anhang 4-B vollständig dargestellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D abgelegt. Die Recherche im Suchportal EMA-Clinical-Data erfolgte nach der Bezeichnung des Wirkstoffs.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Am 17.03.2026 wurde auf den Websites des G-BA eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Aficamten und der zVT Mavacamten unter Nutzung der jeweiligen Wirkstoffe und Handelsnamen durchgeführt. Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf die Dokumentation der zugrundeliegenden Suchstrategie verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sowohl die bibliographische Literaturrecherche als auch die Suche in den Studienregistern wurden nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung und anschließende Selektion der Suchergebnisse wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Im Falle abweichender Ergebnisse der beiden Personen wurden diese diskutiert und zum Konsens geführt. Im Zweifel wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Relevante Studien wurden in einem zweistufigen Selektionsprozess identifiziert: Zuerst wurden Treffer anhand eines Titel- und Abstract-Screenings als nicht-relevante Treffer identifiziert und ausgeschlossen. Daraufhin wurden verbliebene Treffer auf ihre Relevanz durch Sichtung des Volltextes geprüft.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Anschließend erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte. Die Bewertung dieser Einstufungen geschah – wie gefordert – in Anhang 4-F, sowie vor den jeweiligen Studienergebnissen auf Endpunktebene in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Studiendesign und die Methodik der für die Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien wurden mittels der Items 2b bis 14 nach den Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben. Die CONSORT-Statements und -Flow-Charts sind in Anhang 4-E aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der medizinische Nutzen von Aficamten in der Behandlung von Patienten mit symptomatischer HOCM wird im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse der beiden doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM beschrieben. Der Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der zVT Mavacamten wird anhand eines indirekten Vergleichs von Aficamten mit Mavacamten anhand der Studien SEQUOIA-HCM einerseits und EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (ergänzend) andererseits beschrieben. Im Folgenden werden die in den Studien erhobenen Patientencharakteristika und patientenrelevanten bzw. klinisch relevanten Endpunkte beschrieben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurden folgende Patientencharakteristika erhoben und in diesem Dossier berichtet

Demographische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe (≤ 49 Jahre; 50–64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; schwarz/afroamerikanisch; asiatisch; andere)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch; keine Angaben)
- Region (SEQUOIA-HCM: Nordamerika; China; Rest der Welt; MAPLE-HCM: Nordamerika, Südamerika, Europa [inkl. Israel], China)
- Region II (USA; außerhalb USA)
- Körpergröße

- Körpergewicht
- Body-Mass-Index (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- NYHA-Funktionsklasse (II; III; IV)
- Eignung für eine SRT (nur SEQUOIA-HCM)
- CPET-Variante (Fahrradergometer; Laufband)
- LVOT-G in Ruhe
- LVOT-G post-Valsalva
- LVEF
- pVO₂
- KCCQ CSS
- NT-proBNP
- hs-cTnI
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Herzfrequenz
- Maximale Wanddicke des linken Ventrikels
- HOCM-Diagnose-Kriterien (linksventrikuläre Hypertrophie und nicht-dilatierter linker Ventrikel; familiäre Vorgeschichte mit HCM; bekannte pathogene HCM-Mutation)
- HCM-Morphologie (isolierte basale Septumhypertrophie; umgekehrte Septumkrümmung; apikale HCM; Mittelkavitätenobstruktion ohne apikales Aneurysma; Mittelkavitätenobstruktion mit apikalem Aneurysma; konzentrische HCM; andere Morphologien)
- Krankheitsdauer der HOCM
- Medizinische Vorgeschichte
- HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronisch; nur in MAPLE-HCM berichtet)

- HOCM-Vortherapie vor/während des Screenings (Vorherige Therapie mit Mavacamten; Therapie mit Standard of Care bei Screening; Betablocker; CCB; Betablocker und CCB; Keine Vortherapie mit Standard of Care)

4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-HCM

Demographische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe (≤ 49 Jahre; 50–64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; schwarz/afroamerikanisch; amerik. Indianer/Alaska; asiatisch; unbekannt)
- Region (USA; außerhalb USA)
- Körpergröße
- Körpergewicht
- BMI

Krankheitsspezifische Charakteristika

- NYHA-Funktionsklasse (II; III)
- CPET-Variante (Fahrradergometer; Laufband)
- LVOT-G in Ruhe
- LVOT-G post-Valsalva
- LVEF
- pVO_2
- KCCQ CSS
- NT-proBNP
- hs-cTnI
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck

- Herzfrequenz
- Maximale Wanddicke des linken Ventrikels
- HOCM-Diagnose-Kriterien (familiäre Vorgeschichte mit HCM; pathogen oder wahrscheinlich pathogene HCM-Mutation)
- Krankheitsdauer der HOCM
- Medizinische Vorgeschichte

4.2.5.2.1.3 Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-CN

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- BMI

Krankheitsspezifische Charakteristika

- NYHA-Funktionsklasse (II; III)
- LVOT-G in Ruhe
- LVOT-G post-Valsalva
- LVEF
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Herzfrequenz
- Maximale Wanddicke des linken Ventrikels
- KCCQ CSS
- NT-proBNP
- hs-cTnI
- Begleitmedikation mit Betablockern (ja; nein)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante und klinische relevante Endpunkte

Die im Dossier dargestellten Endpunkte aus den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Endpunkte aus den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM, die im Dossier dargestellt werden

Kategorie	Endpunkt
Morbidität	Klinisches Ansprechen • Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende • Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse • Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen ○ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen^a ○ Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ○ Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I • Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben
	Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C) • Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C • Anteil an Patienten mit großer oder sehr großer Verbesserung auf dem PGI-C • Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C
	Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L VAS) • Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende • Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS
	Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET) • Maximalbelastung in Watt • Ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂-Steigung) • Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck) • Ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT) • Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES) • Maximale Belastungszeit • Zeit bis zum Abbruch der CPET
	Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR^b) • LVEF

Kategorie	Endpunkt
	• LVESV • LVEDV • LAVI • LVMI • Septumwanddicke (nur CMR) • Laterale Wanddicke (nur CMR) • Maximale Wanddicke des linken Ventrikels (nur CMR)
	Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende • NT-proBNP • Hs-cTnI
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ) • KCCQ-CSS • KCCQ-TSS • KCCQ-OSS • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-CSS, TSS und OSS
	Verbesserung der anginaassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (SAQ-7) • SAQ-7 Gesamt-Score • Anginafrequenz-Score • Physische-Limitationen-Score • Lebensqualität-Score • Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Verbesserung der vier oben genannten Scores des SAQ-7
Verträglichkeit	UE als Gesamtraten und aufgeschlüsselt nach SOC und PT • UE unabhängig vom Schweregrad • Schwere UE • SUE • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE

^a Responder waren definiert als Patienten, die entweder eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse bei Studienende erreichten

^b CMR-Untersuchungen wurden nur in der Studie SEQUOIA-HCM vorgenommen, sodass die mittels CMR erhobenen Endpunkte nur für diese Studie berichtet werden können.

CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; 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; OSS: Overall Summary Score; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Terms nach MedDRA; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE:

Kategorie	Endpunkt
	transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; VAT: Ventilatorische anaerobe Schwelle

Tabelle 4-7: Endpunkte, die für den indirekten Vergleich von Aficamten und Mavacamten dargestellt werden

Kategorie	Endpunkt
Morbidität	Klinisches Ansprechen • Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende • Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse • Kombiniertes Endpunkt zum klinischen Ansprechen ○ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen
	Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C) • Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C • Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C
	Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L VAS) • Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende
	Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET) • Maximale Belastungszeit • Zeit bis zum Abbruch der CPET
	Verbesserung relevanter prognostischer Biomarker zu Behandlungsende • NT-proBNP • Hs-cTnI
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ) • KCCQ CSS • KCCQ TSS • KCCQ OSS
Verträglichkeit	UE als Gesamtraten • UE unabhängig vom Schweregrad • Schwere UE • SUE • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE
CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts; NT-proBNP: N-	

Kategorie	Endpunkt
	terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.2.5.2.2.1 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der dargestellten Endpunkte

Im folgenden Abschnitt werden die Patientenrelevanz – bzw. klinische Relevanz – die Validität und die Operationalisierung der Endpunkte der Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM von Aficamten sowie der für den indirekten Vergleich mit Mavacamten herangezogenen Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN beschrieben.

4.2.5.2.2.1.1 Mortalität

Todesfälle als Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität wurden in den eingeschlossenen Studien im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. Im vorliegenden Dossier werden Todesfälle im Rahmen der Verträglichkeitsendpunkte dargestellt. Der Tod ist unmittelbar patientenrelevant und wird objektiv festgestellt, sodass die Auswertungen hierzu als valide angesehen werden.

4.2.5.2.2.1.2 Morbidität

Klinisches Ansprechen

Endpunkte zum klinischen Ansprechen basierten in den eingeschlossenen Studien auf verschiedenen einzelnen medizinischen Untersuchungen aber auch Kombinationen von diesen. Hierzu gehört der kardiopulmonale Belastungstest (CPET) zur Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Bestimmung der systolischen Funktion und Struktur des Herzens und die Beurteilung der Patienten entsprechend den NYHA-Funktionsklassen.

Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Klinische Relevanz und Validität

Die pVO₂, erhoben mittels CPET, ist der wichtigste objektiv messbare Indikator für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HOCM und bildet den Goldstandard in der Untersuchung der kardiorespiratorischen Fitness und der Herzleistung [22]. Konkret ist die pVO₂ ein Maß dafür, wieviel Sauerstoff der Körper während der maximalen („peak“) körperlichen Belastung aufnehmen, transportieren und verwerten kann.

Es konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere pVO₂ bei HOCM zu einer deutlich schlechteren Prognose führt [23]: Daten des Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) mit 701 Patienten mit HOCM ergaben, dass eine pVO₂ ≤ 16.20 ml/kg/min mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod einhergeht [24]. Ergebnisse zum pVO₂ sind somit in der klinischen Versorgung von hoher Relevanz für die Prognosestellung, die Therapieüberwachung und weitere Entscheidungen zur Therapieeskalation [25].

In den eingeschlossenen Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und EXPLORER-HCM wurde eine Verbesserung des pVO₂ um 1,5 ml/kg/min in Kombination mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse **oder** um 3,0 ml/kg/min ohne Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse als Responsekriterium für Endpunkte des klinischen Ansprechens prä-spezifiziert [5, 26, 27]. Verbesserungen der pVO₂ um 1,5 ml/kg/min oder 3,0 ml/kg/min waren hierbei als eine moderate bzw. große klinisch relevante Verbesserung der Leistungsfähigkeit definiert. Diese Einschätzung entstammt mehrerer klinischen Untersuchungen, die mehrheitlich darauf hinweisen, dass eine Verbesserung der pVO₂ um 1–3 ml/kg/min bei Patienten mit HOCM infolge einer Behandlung mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod, die Notwendigkeit einer Herztransplantation sowie der Gesamtmortalität assoziiert ist [8-12].

Alle Prüfzentren mussten vor Beginn der Studie von einem zentralen CPET-Labor zugelassen werden. Dazu mussten zwei Belastungstests mit gesunden Erwachsenen durchgeführt und zur Prüfung eingereicht werden. Während der Studie konnte es erforderlich sein, weitere Tests zur Qualitätssicherung einzureichen. Bereits geprüfte Tests aus anderen Studien konnten zur Qualifikation herangezogen werden. Der CPET wurde somit in allen Studienzentren nach standardisierter und validierter Methodik durchgeführt. Die pVO₂ ist somit ein valide erhobener Endpunkt von hoher klinischer Relevanz.

Operationalisierung

Die pVO₂ wurde in den eingeschlossenen Studien mittels CPET im Rahmen des Screenings und bei Behandlungsende erhoben.

Beschreibung des CPET

Alle CPET-Untersuchungen erfolgten mit gleichzeitiger kontinuierlicher EKG-Messung und in Räumlichkeiten, die mit Ausrüstung für eine Herz-Lungen-Wiederbelebung ausgestattet waren. Ein CPET mit Laufband wurde generell als bevorzugt empfohlen. Wenn kein Laufband im Studienzentrum verfügbar war, sollte ein Fahrradergometer als Alternative eingesetzt werden. Alle CPET-Untersuchungen eines einzelnen Patienten wurden immer mit der gleichen Variante (Laufband bzw. Fahrradergometer), dem gleichen Gerät und durch Assistenz desselben Studienpersonals durchgeführt. An den jeweiligen Studienvisiten fand der CPET als letzte Untersuchung statt.

Alle CPET-Untersuchungen wurden bis zur symptomlimitierten maximalen Belastung durchgeführt, wobei die Patienten ermutigt wurden, eine maximale Anstrengung mit einem Atemgasverhältnis (RER, Respiratory Exchange Ratio) von $\geq 1,05$ zu erreichen. Die Gründe für den Abbruch bei submaximaler Belastung wurden dokumentiert. Ein CPET galt als maximal, wenn das RER $\geq 1,05$ betrug.

Die Patienten sollten 24 Stunden vor dem CPET keine anstrengende körperliche Aktivität unternehmen, sich in den letzten 12 Stunden vorher gar nicht körperlich anstrengen und mindestens in den letzten 4 Stunden vor dem CPET fasten. Alle regelmäßig eingenommenen Medikamente sollten wie gewohnt genommen werden, mit Ausnahme von Medikamenten, die

Schläfrigkeit verursachen, innerhalb von 8 Stunden vor dem CPET. Das Körpergewicht wurde direkt vor dem CPET bestimmt.

Der CPET in Woche 24 fand zur gleichen Tageszeit wie der Ausgangstest statt. Dabei wurde ein ähnlicher zeitlicher Abstand zur letzten Einnahme von Betablockern und Prüfmedikation eingehalten. Wenn möglich, wurde der CPET 3–10 Stunden nach Einnahme eines Betablockers durchgeführt.

Im Falle, dass während des CEPT lebensbedrohliche Befunde (z. B. gefährliche Herzrhythmusstörungen, frühe Ischämie, starker Blutdruckabfall) festgestellt wurden, wurde der Test sofort abgebrochen und der behandelnde Arzt informiert. Bei Test im Rahmen des Screening-Phase wurde der Patient in einem solchen Fall nicht in die Studie aufgenommen. Bei nicht-lebensbedrohlichen Ereignissen konnte der Test nach medizinischer Abklärung fortgesetzt werden.

Darstellung des Endpunkts pVO₂ im Dossier.

Für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten wurde die pVO₂, erhoben mittels CPET, durch ein ANCOVA-Modell ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE

Klinische Relevanz und Validität

Der LVOT-G, erhoben mittels TTE, ist der wichtigste diagnostische Parameter in der Untersuchung der Hypertrophie und Obstruktion bei Patienten mit HOCM [2, 28]. Ein erhöhter LVOT-G ist eine direkte Folge des hypertrophierten linken Ventrikels bei Patienten mit HOCM und ab einem LVOT-G von ≥ 30 mmHg liegt klinisch eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction) vor, die das zentrale Charakteristikum der Herzfunktion bei HOCM ist [2, 28]. Das Vorliegen einer LVOTO in Ruhe (ohne Provokation oder Anstrengung) konnte als unabhängiger prognostischer Indikator für eine Vielzahl negativer kardiovaskulärer Ereignisse wie Tod, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfälle, oder plötzlicher Herztod identifiziert werden [7]. Folglich ist der LVOT-G von hoher klinischer Relevanz, da er neben der CEPT und der Überwachung der Symptome das wichtigste Instrument zur Bewertung des Krankheitsverlaufes und eines Therapieerfolgs ist [2, 28].

Die TTE, mit der der LVOT-G gemessen wird, ist eine nicht-invasive Routine-Untersuchung der Kardiologie, mit der umfassende Informationen zur Funktion und Struktur des Herzens gewonnen werden können [29]. In den eingeschlossenen Studien wurde die TTE mit durch den Studiensponsor genehmigten Standard-Geräten von definierter Qualität und Genauigkeit durchgeführt. Um die Validität der generierten Daten sicherzustellen, wurden die TTE stets durch dasselbe zertifizierte Studienpersonal bei dem jeweiligen Patienten vorgenommen. Alle

Echokardiogramme wurden zur Auswertung an das Zentrallabor geschickt und nur die dort bestimmten Parameter für die statistischen Auswertungen herangezogen.

Der LVOT-G, erhoben mittels TTE, ist folglich ein valide erhobener Endpunkt von besonderer klinischer Relevanz in der HOCM.

Operationalisierung

TTE-Untersuchungen wurden in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 durchgeführt. In der Studie EXPLORER-HCM wurde die TTE ebenfalls während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowie abweichend zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26, 30 und Woche 38 durchgeführt [5]. In der Studie EXPLORER-CN wiederum wurde die TTE während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 12, 18, 24, 26 und 30 durchgeführt.

Wenn die TTE zur gleichen Zeit wie Blutabnahmen, Vitalzeichenmessungen und/oder EKGs geplant war, wurde mit folgender Reihenfolge vorgegangen: zuerst die Vitalzeichen, dann das EKG, anschließend die Blutabnahme und zuletzt die TTE. Die TTE wurde begonnen, nachdem der Patient mindestens 10 Minuten in Rückenlage geruht hat. Es wurde jeweils eine TTE in Ruhe und eine TTE nach dem Ausüben des Valsalva-Manövers durchgeführt.

Ausgewertet und im Dossier dargestellt wird der Endpunkt für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich zu Mavacamten als kontinuierliche Analyse mittels MMRM:

- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Zusätzlich wurde folgende binäre Analyse durchgeführt:

- Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

NYHA-Funktionsklasse

Klinische Relevanz und Validität

Patienten mit HOCM werden in der Klinik anhand ihrer Symptomatik basierend auf der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) für funktionale Kapazität und objektive Einschätzung in die NYHA-Funktionsklassen I-IV eingeteilt [30]. Die NYHA-Funktionsklasse hat in der Versorgung von Patienten mit HOCM eine hohe klinische Relevanz, da mit ihr anhand standardisierter, objektiv bestimmbarer Kriterien die Krankheitsschwere, Symptomatik und funktionelle Einschränkung der Herzinsuffizienz bewertet werden kann [30]. Eine höhere NYHA-Funktionsklasse entspricht hierbei generell schwereren Symptomen, die mit einem erhöhten Risiko für negative kardiovaskuläre Ereignisse oder dem Tod verbunden sind [31].

Operationalisierung

Die Beurteilung der NYHA-Funktionsklasse der Patienten erfolgte in den eingeschlossenen Studien durch den Studienarzt durch Befragung des Patienten anhand der folgenden Kriterien:

Klasse I: Patienten, die keine Einschränkungen ihrer physischen Aktivität erfahren. Ihre gewöhnliche physische Betätigung führt nicht zu übermäßiger Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse II: Die Patienten erfahren bereits leichte Einschränkungen ihrer physischen Aktivität. In Ruhe sind sie beschwerdefrei, eine gewöhnliche physische Belastung resultiert jedoch in Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse III: Patienten, die unter ausgeprägten Einschränkungen ihrer physischen Aktivität leiden. Sie sind in Ruhe noch beschwerdefrei, aber leiden bereits bei leichten Aktivitäten unter Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse IV: Die Patienten leiden unter solch schweren Symptomen der Herzinsuffizienz, dass jegliche physische Aktivität nicht mehr ohne Unwohlsein ausgeübt werden kann. Die Symptome der Herzinsuffizienz sind bereits in Ruhe zu spüren und werden bei körperlicher Aktivität verstärkt.

Die NYHA-Funktionsklasse wurde in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 beurteilt. In der Studie EXPLORER-HCM wurde die NYHA-Funktionsklasse ebenfalls während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowieso abweichend zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und Woche 30 beurteilt. In der Studie EXPLORER-CN wiederum fand die Beurteilung der NYHA-Funktionsklasse während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowieso abweichend zu den anderen Studien zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 24, 26 und Woche 30 statt.

Ausgewertet und im Dossier dargestellt wird der Endpunkt für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich zu Mavacamten als binäre Analyse:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen

Klinische Relevanz und Validität

Die klinische Relevanz und Validität der kombinierten Endpunkte sind in den Abschnitten zu den einzelnen Komponenten der Endpunkte beschrieben. Die kombinierten Endpunkte zum klinischen Ansprechen umfassen als Einzelkomponenten eine Verbesserung um eine Stufe oder das Erreichen einer NYHA-Funktionsklasse und die Verbesserung der Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO₂) oder die Verbesserung der LVOTO. Damit umfassen diese kombinierten Endpunkte mehrere klinisch relevante und valide erhobene Parameter und erlauben eine umfassende Aussage zum klinischen Ansprechen auf die Behandlung.

Operationalisierung

Die Erhebung der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte wird in den jeweiligen Abschnitten beschrieben.

Der folgende kombinierte Endpunkt wurde für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten als binärer Endpunkt ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf die pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
 - Responder waren wie folgt definiert:
 - Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER
 - Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse

Die folgenden kombinierten Endpunkte wurden nur für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als binäre Endpunkte ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

SRT-Eignung

Patientenrelevanz und Validität

Patienten, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie einen LVOT-G von ≥ 50 mmHg, eine schwere Symptomatik (NYHA-Funktionsklasse III–IV) und/oder belastungsabhängige oder wiederholt auftretende, ungeklärte Ohnmachtsanfälle haben, kommen laut Leitlinien für invasive Behandlungen in Frage [2, 28]. Dazu zählen Septumreduktionstherapien (SRT) wie die Myektomie des ventrikulären Septums oder die Alkoholseptumablation (ASA), durch die invasiv das Volumen des Herzmuskels im linken Ventrikel und damit der LVOT-G und die Symptomatik reduziert werden können [2]. Da SRT, wie auch Betablocker und CCB, nicht an der zugrundeliegenden Pathophysiologie der HOCM ansetzen, ist ihre Wirksamkeit rein auf die Symptomatik beschränkt und damit nicht krankheitsmodifizierend und nachhaltig. In 7–20 % der Patienten, die sich einer ASA unterziehen, wird eine erneute ASA oder eine anschließende Myektomie notwendig [32]. Bei einer Myektomie besteht grundsätzlich zudem die Gefahr eines atrioventrikulären Blocks, einer Form der Herzrhythmusstörung, die die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig machen kann [33]. Eine SRT als invasiven Eingriff zu vermeiden, stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Validität der Erhebung der Kriterien für eine SRT, der LVOT-G und die NYHA-Funktionsklasse werden in den entsprechenden Abschnitten obenstehend beschrieben.

Operationalisierung

Die Erhebung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRT-Eignung wird in den jeweiligen Abschnitten beschrieben. Die SRT-Eignung war anhand der folgenden Kriterien definiert:

1. NYHA-Funktionsklasse III oder IV
2. LVOT-G in Ruhe oder post-Valsalva ≥ 50 mmHg

Ausgewertet und dargestellt wird der Endpunkt für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM mittels ANCOVA:

- Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben

Allgemeine Symptomatik, erhoben mittels PGI-C

Patientenrelevanz und Validität

Der PGI-C ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Abfrage der Verbesserung oder Verschlechterung der allgemeinen Symptomatik als Selbsteinschätzung durch den Patienten. Die allgemeine Symptomatik erhoben mittels PGI-C ist unabhängig vom Anwendungsgebiet generell patientenrelevant und wurde vom G-BA bereits Nutzenbewertungsverfahren zu Mavacamten bei HOCM als patientenrelevant und valide bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [34].

Operationalisierung

Der PGI-C ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der allgemeinen Symptomatik des Patienten anhand einer einzelnen Frage zur Veränderung während der Behandlung. Die Antwortmöglichkeiten umfassen:

- „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“, „Leicht verbessert“, „Keine Veränderung“, „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“

Der PGI-C wurde in den eingeschlossenen Studien beim Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt (nur in der EXPLORER-HCM fand eine Erhebung auch in Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 28 und 38 statt).

Für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten wurden die folgenden Operationalisierungen als binäre Analysen ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende
 - Jegliche Verbesserung entspricht hier den Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ oder „Leicht verbessert“

- Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende (entspricht Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“)
- Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende (entspricht Antwortmöglichkeiten „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“)

Allgemeiner Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der allgemeine Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D-5L VAS stellt einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Die EQ-5D-5L VAS wird routinemäßig durch den G-BA in der Begründung des Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt [35, 36]. Die im vorliegenden Dossier unter anderem herangezogene Bedeutsamkeitsschwelle klinischer Relevanz von 15 % der Skalenspannweite ist ebenfalls valide und entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage.

Operationalisierung

Die EQ-5D-5L VAS ist ein Fragebogen, mit dem Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0–100 bewerten. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurde die EQ-5D-5L VAS im Rahmen des Screenings (nur MAPLE-HCM) an Tag 1 und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM fand die Erhebung hingegen an Tag 1 und in Woche 6, 12, 18, 30 und 38 statt.

Für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten wurden die Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS als kontinuierliche Analysen mittels MMRM ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Zusätzlich wurden für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM Responderanalysen mit einer MID von 15 % ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)*Klinische Relevanz und Validität*

Neben der pVO_2 , dem primären Endpunkt der Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM, haben weitere mittels CPET erhobene Parameter eine hohe klinische Relevanz in der Therapie von Patienten mit HOCM. Es wird zwischen maximalen und submaximalen Parametern unterschieden. Maximale Parameter, zu denen neben der pVO_2 auch die Maximalbelastung in Watt und die Kreislaufleistung ($VO_2 \times$ systolischer Blutdruck) zählen, stellen die durch den Patienten maximal erreichten Werte während der gesamten CPET dar und werden üblicherweise zum Zeitpunkt der maximalen Belastung gemessen. Zu den submaximalen Parametern zählen die ventilatorische Effizienz, die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT) und die Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES). Ein weiterer klinische relevanter Parameter, der im Rahmen der CPET erhoben wird, ist die maximale Belastungszeit.

Eine reduzierte Kreislaufleistung weist auf eine eingeschränkte kardiale Pump- und Sauerstofftransportkapazität hin und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [11]. Gleichzeitig deutet eine reduzierte ventilatorische Effizienz (höhere VE/VCO_2 -Steigung) auf eine gestörte Ventilation-Perfusion-Regulation hin und geht ebenfalls mit einem höheren Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen einher [37]. Darüber hinaus spiegeln eine niedrigere Sauerstoffaufnahmeeffizienz (geringere OUES) sowie eine früh erreichte VAT eine begrenzte kardiorespiratorische Reserve wider und tragen zur Risikostratifizierung bei [11, 38, 39]. Zusätzlich ist die maximale Belastungszeit während der CEPT ein allgemeiner Indikator der Gesamtbelastbarkeit des Patienten.

Operationalisierung

Die generelle Durchführung der CPET wird im Abschnitt zur Operationalisierung der pVO_2 beschrieben.

Für das vorliegende Dossier wurden die folgenden Endpunkte für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich mit Mavacamten (nur der Endpunkt Maximale Belastungszeit) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende als kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA ausgewertet und dargestellt:

- Maximalbelastung in Watt
- Ventilatorische Effizienz (VE/VCO_2 -Steigung)
- Kreislaufleistung ($VO_2 \times$ systolischer Blutdruck)
- VAT
- OUES
- Maximale Belastungszeit

Die maximale Belastungszeit ist hierbei operationalisiert als die Dauer zwischen dem Beginn und dem regulären Ende des CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund von vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome operationalisiert.

Zusätzlich wurde für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten folgende Endpunkte als Ereigniszeitanalyse ausgewertet und im Dossier dargestellt:

- Zeit bis zum Abbruch der CPET bei Behandlungsende

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und -funktion erhoben mittels TTE und CMR

Klinische Relevanz und Validität

Neben dem LVOT-G (in Ruhe und nach Valsalva-Manöver) haben weitere mittels TTE und CMR erhobene Parameter zur Herzstruktur und Funktion eine hohe klinische Relevanz in der Therapie von Patienten mit HOCM. Wichtige Funktionsparameter sind hierbei die LVEF, das LVESV und das LVEDV. Die LVEF gilt als der wichtigste Marker für die systolische Herzfunktion und gibt den Anteil (in %) des Blutes an, der bei jedem Herzschlag aus der linken Herzkammer ausgeworfen wird [40]. Eine niedrige LVEF (< 50 %) deutet auf eine Herzinsuffizienz hin und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [41]. Daher ist die LVEF bei der Bewertung und Überwachung von CMI-basierten Therapien bei HOCM ist das Monitoring der LVEF von höchster Relevanz, da CMI zu einer Reduktion der LVEF führen können, was eine Dosisreduktion oder auch eine Therapieunterbrechung notwendig machen kann [16]. LVEDV und LVESV als die maximalen Volumina des linken Ventrikels am Ende der Diastole bzw. Systole bilden wiederum die Grundlage für die Berechnung der LVEF entsprechend der nachfolgenden Formel und werden im Rahmen der TTE ebenfalls erhoben [40]:

$$LVEF (\%) = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$$

Die wichtigsten Strukturparameter sind der LAVI, der LVMI, die Septumwanddicke, die laterale Wanddicke, und die maximale Wanddicke des linken Ventrikels und erlauben Aussagen über die Schwere der Hypertrophie.

Zusätzlich zur TTE wurden die Parameter LVEF, LVESV, LVEDV, LAVI und LVMI in der Studie SEQUOIA-HCM mittels CMR erhoben. CMR erlaubt im Vergleich zur TTE eine direkte dreidimensionale Untersuchung der kardialen Struktur und Funktion und ermöglicht zusätzlich eine Charakterisierung des Myokard-Gewebes inkl. Quantifizierung der interstitiellen und der Ersatzfibrose [42]. Die CMR stellt somit den Goldstandard für die präzise Untersuchung der Effekte neuer Therapien auf die Struktur und Funktion des Herzens dar.

Operationalisierung

TTE, bei denen neben der LVOT-G und der LVEF auch LVESV, LVEDV, LAVI und LVMI (umfassende Echokardiogramme) erhoben wurden, fanden in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM im Rahmen des Screenings, an Tag 1, in den Wochen 12, 24 und 28 statt.

CMR-Untersuchungen fanden in der Studie SEQUOIA-HCM im Rahmen des Screenings und in der Woche 24 bei Behandlungsende statt. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit der CMR fand diese nur in ausgewählten Studienzentren und nur bei geeigneten Patienten statt. Insbesondere Patienten mit einem ICD oder einem Herzschrittmacher waren nicht für die CMR geeignet. Zudem konnten Patienten auch ihr Einverständnis zur CMR aus persönlichen Gründen verweigern.

Im Dossier werden folgende Auswertungen als kontinuierliche Analysen dargestellt:

- Veränderung der LVEF, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des LVESV, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des LVEDV, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des LAVI, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des LVMI, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verringerung der Septumwanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verringerung der lateralen Wanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verringerung der maximalen Wanddicke des linken Ventrikels, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Die Analysen zu Untersuchungen basierend auf der TTE wurden mittels MMRM durchgeführt. Die Ergebnisse der CMR-Untersuchungen wurden mittels ANCOVA ausgewertet.

Relevante prognostische Biomarker

Klinische Relevanz und Validität

NT-proBNP und hs-cTnI sind die wichtigsten Biomarker in der Diagnose, der Therapiekontrolle und der Risikoklassifizierung bei HOCM [2]. Erhöhte Werte des NT-proBNP können

gemessen werden, wenn die Wandspannung im Herzmuskel durch HOCM-bedingte hohe Drücke im linken Ventrikel erhöht ist [43]. Das NT-proBNP ist somit der zentrale Biomarker für eine Herzinsuffizienz [43]. Das hs-cTnI wiederum wird bei Patienten mit HOCM von den Herzmuskelzellen bei Stress und Schädigungen durch mechanische Belastung und kleinste Durchblutungsstörungen sowie Fibrosierung ausgeschüttet [43]. Erhöhte Werte dieser beiden Biomarker korrelieren stark mit anderen klinischen Parametern wie der NYHA-Funktionsklasse aber auch mit der linksventrikulären Wanddicke, der diastolischen Dysfunktion, und der Fibrosierung des Herzmuskels [43]. Sie haben daher eine hohe klinische Relevanz in der Prognose von kardiovaskulären Ereignissen wie einem plötzlichen Herztod, einer Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz und der Entwicklung einer Notwendigkeit für eine SRT.

In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurden die Blutproben für die Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI aus allen Studienzentren entsprechend dem einheitlichen Leitfaden für Laboruntersuchungen in einem zentralen Analyselabor erhoben. Die Laborberichte wurden jeweils vom Studienarzt im Studienzentrum geprüft. Die Validität der Erhebung der Endpunkte zu den prognostischen Biomarkern ist somit gegeben.

Operationalisierung

Die Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI wurden in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM während des Screenings (nur MAPLE-HCM), an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 im Rahmen der Studienvsiste erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM fand die Erhebung an Tag 1 sowie an den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 statt. Die Entnahme der Blutproben erfolgte jeweils in Ruhe und vor der Einnahme der Studienmedikation am jeweiligen Tag.

Im Dossier werden folgende kontinuierlichen Analysen für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM mittels MMRM ausgewertet und dargestellt:

- Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Proportionale Reduktion des Hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Ebenfalls mittels MMRM ausgewertet, wird folgende kontinuierliche Analyse für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten dargestellt.

- Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

4.2.5.2.2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität erhoben mittels KCCQ

Patientenrelevanz und Validität

Die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität erhoben mittels des KCCQ ist ein anerkannt patientenrelevanter Endpunkt. Der KCCQ ist ein validiertes, patientenberichtetes Erhebungsinstrument, das die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – insbesondere bei Herzinsuffizienz und HOCM – erfasst [44]. Auf dem KCCQ erheben die Patienten unter anderem die Häufigkeit und Schwere ihrer Symptome, ihre physischen Einschränkungen im Alltag sowie ihre soziale Teilhabe und subjektive Lebensqualität [45].

Im Rahmen der Studie EXPLORER-HCM wurde der KCCQ explizit für die HOCM einer psychometrischen Validierung unterzogen [46]. Der KCCQ zeigte hierbei eine ausgeprägte Konstruktvalidität, da der Fragebogen stark mit klinisch bedeutsamen Parametern wie der NYHA-Funktionsklasse, der pVO₂ und dem allgemeinen Gesundheitsstatus erhoben mittels EQ-5D-5L VAS korrelierte. Die Test-Retest-Reliabilität erwies sich als hoch bei stabilen Patienten, was für die zeitliche Stabilität des Instruments spricht. Zusätzlich wurde die Inhaltsvalidität durch qualitative Interviews belegt: Die befragten Patienten empfanden die Inhalte des KCCQ als zutreffend und repräsentativ für ihre krankheitsspezifischen Erfahrungen.

Die Patientenrelevanz der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels des KCCQ, und die Validität des Fragebogens in der Indikation der HOCM wurden schließlich im Nutzenbewertungsverfahren zu Mavacamten bei HOCM bestätigt und die Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens für Mavacamten herangezogen [47].

Operationalisierung

Der KCCQ umfasst insgesamt 23 Items, die 6 verschiedene Domänen der Herzinsuffizienz abdecken [44]. Dazu zählen die Schwere (3 Items) und die Häufigkeit (4 Items) der Symptome, physische Einschränkungen im Alltag (6 Items), soziale Beeinträchtigungen (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Ein einzelnes Item zur Stabilität der Symptome ist keiner Domäne zugeordnet. Die Fragen jedes Items werden auf einer Likert-Skala mit, je nach Item, zwischen 5 und 7 Punkten beantwortet. Die Ergebnisse jedes einzelnen Items werden für die Auswertung auf eine Skala 0–100 transformiert, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Für jede Domäne werden die Ergebnisse der einzelnen Items jeweils zusammengefasst und ein Domänenscore gebildet. Aus den einzelnen Domänenscores werden 3 verschiedene Gesamtscores wie folgt zusammengefasst [48]:

- Clinical Summary Score (CSS), umfasst den TSS und die Domäne der physischen Beeinträchtigungen im Alltag
- Total Symptom Score (TSS), umfasst die Domänen Schwere und Häufigkeit der Symptome

- Overall Summary Score (OSS), umfasst den CSS und die Domänen soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität

In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurde der KCCQ im Rahmen der Screening-Visiten (nur MAPLE-HCM) an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 gemeinsam mit den anderen PRO vor den weiteren Studienaktivitäten erhoben.

In den Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN wurde der KCCQ an Tag 1 und in den Wochen 6, 12, 18 und 30 erhoben.

Für das Dossier wurden folgende kontinuierliche Analysen des KCCQ für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten mittels MMRM ausgewertet und dargestellt:

- Verbesserung des KCCQ CSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des KCCQ TSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung des KCCQ OSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Zusätzlich wurden für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM folgende Responderanalysen des KCCQ mit den präspezifizierten MIDs von 5, 10 und 20 % der Skalenspannweite und post-hoc entsprechend der Modulvorlage mit einer MID von 15 % ausgewertet und sind im Dossier dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ CSS/ TSS/ OSS zu Behandlungsende

Anginaassoziierte Lebensqualität erhoben mittels SAQ-7

Patientenrelevanz und Validität

Die anginaassoziierte Lebensqualität erhoben mittels des SAQ-7 ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Brustschmerz (Angina), der belastungsabhängig und ähnlich einer Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit (KHK) auftritt, ist eines der Leitsymptome bei HOCM [2, 49]. Die Verbesserung der Brustschmerzsymptome und der damit einhergehenden Auswirkungen auf die Lebensqualität bei Patienten mit HOCM sind somit patientenrelevant. Der SAQ-7 wurde als für klinische Studien praktikablere Version des 19 Items umfassenden SAQ entwickelt und mittels Daten von 10.408 Patienten mit KHK validiert [50, 51]. Die aus dem originalen SAQ entnommenen 7 Items weisen gute psychometrische Eigenschaften bezüglich der Konstruktvalidität mit einer Konkordanz zwischen 0,88 und 1,00 zu den jeweiligen Items der 19-Items-Version auf. Der SAQ-7 zeigt weiterhin eine hohe Konstruktvalidität mit einer Korrelation von 0,62 zur Klassifikation der Angina pectoris entsprechend der Canadian Cardiovascular Society (CSS-Klassifikation). Wenngleich der SAQ-7 bei Patienten mit Angina pectoris bei KHK entwickelt und validiert wurde, ist seine Anwendung zur Untersuchung der Angina pectoris und ihrem Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit HOCM ebenso valide. Die zugrundeliegende Erkrankung bei KHK und HOCM ist zwar unterschiedlich,

jedoch sind die daraus resultierenden Brustschmerz-Symptome sowie Beeinträchtigungen der Funktion und der Lebensqualität vergleichbar. Folglich kann die Validität des SAQ-7 auf die Indikation HOCM übertragen werden. Der SAQ-7 ist damit für die Nutzenbewertung geeignet. In der Studie SEQUOIA-HCM wurde der SAQ-7 zusätzlich zu dem in der HOCM validierten KCCQ erhoben, da eine spezifische Quantifizierung von Brustschmerz als eines der Leitsymptome der HOCM mittels des KCCQ nicht möglich ist.

Operationalisierung

Der SAQ-7 umfasst 7 Items, mit denen die Häufigkeit von Brustschmerz und seinem Einfluss auf die Lebensqualität und Funktion durch den Patienten erhoben wird [50]. Die Fragen jedes Items werden auf einer Likert-Skala mit, je nach Item, 5 oder 6 Punkten beantwortet. Die Ergebnisse jedes einzelnen Items werden für die Auswertung auf eine Skala 0–100 transformiert, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Die 7 Items werden in der Auswertung in drei Domänenscores – Angina-Häufigkeit, Einschränkungen der physischen Funktion und Lebensqualität – und einem Gesamtscore zusammengefasst.

In den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurde der SAQ-7 im Rahmen der beiden Screeningvisiten (nur MAPLE-HCM) an Tag 1 und im Rahmen der Studienvisiten in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 gemeinsam mit den anderen PRO vor den weiteren Studienaktivitäten erhoben.

Im Dossier werden folgende kontinuierlichen Analysen für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM mittels MMRM ausgewertet und dargestellt:

- Verbesserung des SAQ-7 Gesamtscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
- Verbesserung der SAQ-7 Domänenscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
 - Angina Frequency Score
 - Physical Limitation Score
 - Lebensqualität-Score

Des Weiteren wurden folgende binäre Analyse ausgewertet und im Dossier dargestellt, wobei eine Veränderung um 15 Punkte und damit 15 % der Skalenspannweite einer klinisch relevanten Verbesserung entspricht.

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung gemäß des SAQ-7 Gesamtscores und der drei Domänenscores des SAQ-7 zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

4.2.5.2.2.1.4 Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Nebenwirkungen und anderen unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Therapie kann für die Patienten unmittelbar zu einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führen. Daher sind die Endpunkte der UE als Maß für die Verträglichkeit und Sicherheit in der Indikation HOCM allgemein als patientenrelevant zu bewerten.

Operationalisierung und Validität

Die Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte in den eingeschlossenen Studien nach internationalen Standards gemäß Good Clinical Practice. Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen und stellt eine valide Erhebung sicher. UE wurden in den eingeschlossenen Studien im gesamten Studienverlauf ab der ersten Gabe der Studienmedikation kontinuierlich erhoben. Die Erhebung erfolgte in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM bis 28 Tage und in der Studie EXPLORER-HCM bis 56 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. In der Studie EXPLORER-CN wurden UE bis 20 Wochen nach Behandlungsende erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach dem etablierten und anerkannten MedDRA in der jeweils bei Studienbeginn aktuellsten Version (SEQUOIA-HCM: Version 26.0; MAPLE-HCM: Version 27.0; EXPLORER-HCM: Version 21.0; EXPLORER-CN: Version 24.1 oder höher). Der Schweregrad der UE wurde in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM entsprechend den folgenden Kriterien bewertet:

- Milde UE: Das Ereignis wird durch den Patienten gespürt. Es beeinflusst jedoch seine alltäglichen Aktivitäten nicht und bedarf keiner Behandlung.
- Mittelschwere UE: Das Ereignis führt bei dem Patienten zu Unwohlsein. Das Ausüben alltäglicher Aktivitäten ist durch das Ereignis beeinflusst und eine Behandlung ist indiziert.
- Schwere UE: Das Ereignis verursacht spürbare Beschwerden und beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten. Es kann sein, dass der Patient nicht in der Lage ist, die Studie fortzusetzen, und eine Behandlung oder ein Eingriff erforderlich ist.

In der Studie EXPLORER-HCM waren schwere UE operationalisiert als schwere UE (Patient ist aufgrund des UE unfähig eine übliche Tätigkeit auszuüben), lebensbedrohliche UE und tödliche UE.

Schwerwiegende UE waren in den eingeschlossenen Studien nach internationalen Standards definiert als UE, die:

- zum Tode führen;

- die lebensbedrohlich waren, d. h., dass der Patient nach Ansicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Ereignisses ein unmittelbares Risiko zu sterben hatte (dies umfasst jedoch keine Ereignisse, die hypothetisch tödlich sein konnten, wären sie schwerer gewesen);
- die einen stationären Krankenhausaufenthalt notwendig gemacht oder verlängert haben;
- die in einer andauernden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität resultierten;
- die zu kongenitalen Fehlbildungen oder zu Geburtsdefekten führten;
- die ein wichtiges medizinisches Ereignis waren.

Auswertungen im Dossier

Folgende Auswertungen werden für die Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich mit Mavacamten mittels binärer Analyse dargestellt:

- Gesamtrate an UE unabhängig vom Schweregrad
- Gesamtrate an schweren UE
- Gesamtrate an SUE
- Gesamtrate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE

Zusätzlich werden für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM folgende Auswertungen zu UE dargestellt:

- UE nach SOC und PT entsprechend der Modulvorlage für alle Gesamtraten

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

4.2.5.2.3.1 Analysepopulationen

In den Analysen der einzelnen Studien und für den indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten wurden folgende Analysepopulationen definiert.

ITT-Population

Die ITT-Population umfasst in den eingeschlossenen Studien alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Safety-Analysis-Set

Das Safety-Analysis-Set (SAF) umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum-Intervention bzw. Placebo) erhalten haben. In den Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN wurde das SAF als „Safety-Population“ bezeichnet [5, 52].

4.2.5.2.3.2 Analysemethoden

Stratifizierungsfaktoren

Die folgenden Stratifizierungsfaktoren wurden in den eingeschlossenen Studien für die Analysen verwendet:

SEQUOIA-HCM:

- Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein)
- CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer)

MAPLE-HCM:

- CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer)
- HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)

EXPLORER-HCM

- NYHA-Funktionsklasse (II vs. III)
- Begleitmedikation mit Betablockern (ja vs. nein)
- CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer)

EXPLORER-CN

- Begleitmedikation mit Betablockern (ja vs. nein)

Binäre Analysen

Der Vergleich der Anteile an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM auf Basis eines Cochran–Mantel–Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Es wurden die Effektschätzer Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR), als auch Risikodifferenz (RD) berechnet. Hierbei wurde das RR und OR stratifiziert mittels Mantel-Haenszel-Verfahren und die RD unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel bestimmt. Der p-Wert korrespondierend zum OR wurde mittels CMH-Tests und die p-Werte korrespondierend zum RR und RD wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Konfidenzintervalle aller drei Effektschätzer beruhen auf einer Normalverteilungsapproximation.

Eine Ausnahme stellen die Auswertung der UE nach SOC/PT dar. Hier wurden RR, OR und RD unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel bestimmt und die korrespondierenden p-Werte und Konfidenzintervalle mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.

Folgende Werte und Effektschätzer werden im Dossier dargestellt:

Je Studienarm:

- N, Anzahl Patienten in der Analysepopulation
- n, Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis
- m, Anzahl und Anteil an Patienten mit imputiertem Wert (nicht für Sicherheitsanalysen)

Für den Vergleich der Studienarme zu Behandlungsende:

- OR, RR, RD, jeweils mit 95-%-KI und zweiseitigem p-Wert zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

Ergebnisse zu den binären Endpunkten der Studie EXPLORER-HCM wurden dem Dossier zu Mavacamten entnommen [5]. Für den Gruppenunterschied wurden die Effektschätzer OR, RR und RD für stratifizierte 2×2 Tabellen berichtet. Die Effektschätzer wurden ebenfalls mittels CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. Für das OR basierte das 95-%-KI auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Für das RR und die RD basierten sowohl das 95-%-KI als auch der p-Wert auf Normalverteilungsapproximation [5].

Effektschätzer für binäre Endpunkte aus der Studie EXPLORER-CN wurden unstratifiziert mittels Vierfeldertafel berechnet. Grundlage waren hierfür waren die in der Originalpublikation der Studie berichteten Ereignisraten [53]. Die zugehörigen 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet.

Kontinuierliche Analysen

MMRM

Kontinuierliche Analysen zu Endpunkten, die öfter als zu Studienbeginn und zu Behandlungsende erhoben wurden, wurden basierend auf einem MMRM durchgeführt. Die Modelle für die Analysen der Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Abweichend hiervon, wurde für die Analyse der proportionalen Veränderung der Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI auf logarithmierten Daten durchgeführt und daher der Logarithmus (log) der Baseline-Werte als Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine log Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion als feste Effekte im Modell berücksichtigt. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die Analysen der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN gingen in die MMRM abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein [5]. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert [5].

Folgende Werte und Effektschätzer werden im Dossier für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM dargestellt:

Je Studienarm:

- N, Anzahl Patienten im Studienarm
- n, Anzahl an Patienten mit Werten zu Baseline und in Woche 24 (Patienten, die ins Modell zum jeweiligen Zeitpunkt eingingen)
- Mittelwert (MW) SD
- Veränderung des Scores von Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt als Least-Square(LS) Mean-Veränderung mit Standardfehler (SE)
- Graphische Darstellung des Mittelwerts (bzw. geometrischen Mittelwerts) im zeitlichen Verlauf

Für den Vergleich der Studienarme zu Behandlungsende:

- LS Mean-Differenz [95%-KI]
- Zweiseitiger p-Wert zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$
- Standardisierte Mittelwertsdifferenz als Hedges' g [95%-KI]

Zusätzlich wird für den indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten die LSMD [95%-KI], der zweiseitige p-Wert und die standardisierte Mittelwertsdifferenz als Hedges' g [95%-KI] dargestellt.

ANCOVA

Kontinuierliche Analysen zu Endpunkten, die nur zu Baseline und zu Behandlungsende erhoben wurden, wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA, Analysis of Covariance), ausgewertet. Die ANCOVA-Modelle für die Analysen der Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM enthielten als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, den jeweiligen Baseline-Wert und das Körpergewicht (nicht in der Analyse der mittels CMR erhobenen Endpunkte). Eine Ausnahme stellt der Endpunkt "Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben" dar. In diesem Fall wurden nur die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor "Betablocker in der Begleitmedikation" als Kovariaten verwendet. Für die Analysen der Studie EXPLORER-HCM gingen in die ANCOVA abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein [5].

Folgende Werte und Effektschätzer werden im Dossier dargestellt:

Je Studienarm:

- N, Anzahl Patienten im Studienarm

- n, Anzahl an Patienten mit Werten zu Baseline und in Woche 24 (Patienten, die ins Modell zum jeweiligen Zeitpunkt eingingen)
- m, Anzahl und Anteil an Patienten mit imputiertem Wert (CMR-Parameter)
- Mittelwert (SD)
- Veränderung des Scores von Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt als LSM-Veränderung mit SE

Für den Vergleich der Studienarme zu Behandlungsende:

- LS Mean-Differenz [95-%-KI]
- Zweiseitiger p-Wert zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$
- Standardisierte Mittelwertsdifferenz als Hedges' g [95-%-KI]

Zusätzlich wird für den indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten die LSMD [95-%-KI], der zweiseitige p-Wert und die standardisierte Mittelwertsdifferenz als Hedges' g [95-%-KI] dargestellt.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden mittels Cox-Regression mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-Wert und den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ausgewertet. Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zur Visualisierung der Ereigniswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Folgende Werte und Effektschätzer werden im Dossier dargestellt:

Je Studienarm:

- N, Anzahl Patienten im Studienarm
- n, Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis
- Median [95-%-KI]
- Graphische Darstellung der Ereigniswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf als Kaplan-Meier-Kurve

Für den Vergleich der Studienarme zu Behandlungsende:

- Hazard Ratio [95-%-KI]
- Zweiseitiger p-Wert zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

Umgang mit fehlenden Werten

Für die CPET-Parameter, die mittels ANCOVA ausgewertet wurden, wurden fehlende Werte durch multiple Imputation ersetzt. Für das Imputationsmodell wurden Behandlung, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Geschlecht, Alter, die Baseline-Werte von pVO₂, Hämoglobin, Körpergewicht, KCCQ-CSS und NYHA-Funktionsklasse, sowie die letzten verfügbaren Werte nach Randomisierung von NYHA-Funktionsklasse und LVOT (in Ruhe und post-Valsalva) verwendet. Es wurden 100 Datensätze generiert. Die Ergebnisse der daraus resultierenden ANCOVA-Analysen wurden mit Rubin's Rule kombiniert.

Fehlende Werte zu Woche 24 (bzw. Woche 30 bei EXPLORER-HCM) für die binären Endpunkte wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 (bei EXPLORER-HCM Woche 26) imputiert. Andernfalls wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

SEQUOIA-HCM & MAPLE-HCM

Für Aficamten liegen zwei hochwertige RCT vor, die insgesamt das größte Studienprogramm eines CMI bei HOCM bilden. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist jedoch nicht möglich (siehe 4.3.1.2.1).

EXPLORER-HCM & EXPLORER-CN

Für die zVT Mavacamten wurden die beiden direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN identifiziert, in denen Mavacamten mit Placebo verglichen wird.

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien wurde eine Meta-Analyse mit festen Effekten durchgeführt. Die Analyse für binäre und kontinuierliche Endpunkte erfolgte mit der Inversen-

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Varianz-Methode. Das Vorliegen von Heterogenität wurde mittels Q-Test überprüft. Außerdem wurde das Heterogenitätsmaß I^2 bestimmt und die Ergebnisse als Forest Plot visualisiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen

Für die eingeschlossenen Studien mit Aficamten, SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM und den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten wurden entsprechend der Modulvorlage die nachstehenden Subgruppenanalysen für das Dossier durchgeführt, die die vorgegebenen Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte, sowie die in den Studienprotokollen festgelegten Stratifizierungsfaktoren einschließen. Für die Studie EXPLORER-CN liegen Subgruppenanalysen nur für den Endpunkt Reduktion der LVOTO, erhoben als post-Valsalva LVOT-G vor, für den aus der Studie EXPLORER-HCM keine Subgruppenanalysen vorliegen. Eine Subgruppenanalyse dieses Endpunkts für den indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten wäre daher nur unter Ausschluss der pivotalen Studie EXPLORER-HCM möglich, was jedoch nicht als sachgerecht angesehen wird, da der Großteil der mit Mavacamten behandelten Patienten hierbei ausgeschlossen worden wäre.

Tabelle 4-8: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung

Subgruppe	Trennpunkte (kategoriale Operationalisierung)
Geschlecht	Männlich Weiblich
Altersgruppe	≤ 49 Jahre 50–64 Jahre ≥ 65 Jahre
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline	II III/IV
Region	USA Außerhalb der USA
Betablocker in der Begleittherapie (Stratifizierungsfaktor SEQUOIA-HCM)	Ja Nein
CPET-Variante (Stratifizierungsfaktor SEQUOIA-HCM/MAPLE-HCM)	Laufband Fahrradergometer
Zusätzlich in der Studie MAPLE-HCM	
HOCM-Status (Stratifizierungsfaktor MAPLE-HCM)	Kürzlich diagnostiziert Chronisch
NYHA: New York Heart Association; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	

Begründung für die post-hoc definierten Subgruppen inkl. Trennpunkt bzw. kategoriellen Operationalisierung in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Abweichend von der präspezifizierten Subgruppeneinteilung für die Kategorie „Alter“ aus den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM (Altersgruppe: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) wurden die Subgruppenanalysen der Kategorie Alter für das vorliegende Dossier entsprechend der Einteilung der Studie EXPLORER-HCM durchgeführt, um eine Kompatibilität für den gerechneten indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten zu gewährleisten. Eine Subgruppe nach Region bzw. Zentrums- und Ländereffekte war in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM nicht präspezifiziert. Daher wurde post-hoc die Subgruppe Region (USA vs. außerhalb der USA) entsprechend dem Mavacamten-Dossier gebildet [5].

Methodik der Subgruppenanalysen

Zur Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation wurde für die jeweiligen Subgruppen ein Interaktionstest durchgeführt. Grundlage war Cochran's Q-Test, der prüft, ob sich die Effektschätzer (z. B. Risk Ratio) zwischen den Subgruppen statistisch signifikant unterscheiden. Der entsprechende p-Wert wurde als Maß für die Heterogenität der Behandlungseffekte berichtet. Ein statistisch nicht signifikanter p-Wert spricht für homogene Effekte über die Subgruppen hinweg, ein signifikanter p-Wert kann auf eine mögliche Effektmodifikation hinweisen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Nutzenbewertung von Aficamten wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mavacamten über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Hierbei beruht die Bewertung auf dem indirekten Vergleich der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Phase-III-Studie SEQUOIA-HCM (Aficamten vs. Placebo, jeweils mit leitlinienkonformer Begleitmedikation mit Betablockern und CCB) und den randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase-III-Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (Mavacamten vs. Placebo, jeweils mit leitlinienkonformer Begleitmedikation mit Betablockern und CCB). Die Studien EXPLORER-

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

HCM und EXPLORER-CN wurden für den indirekten Vergleich in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Abbildung 4-1 zeigt schematisch das Netzwerk des durchgeführten indirekten Vergleichs. Das genaue Studiendesigns und die Patientencharakteristika der einzelnen Studien sind in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2 beschrieben.

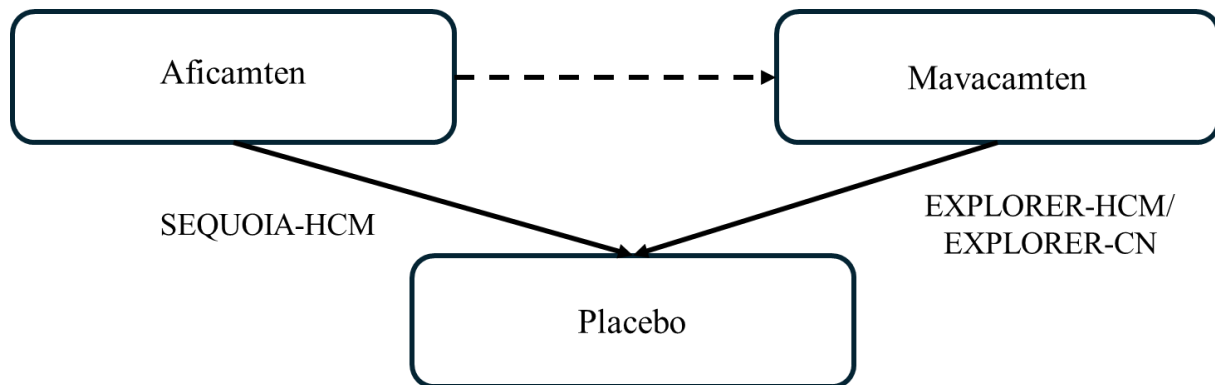


Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Aficamten vs. Mavacamten

4.2.5.6.1 Benennung des Brückenkomparators

Der Brückenkomparator des indirekten Vergleichs ist Placebo, jeweils mit einer Begleitmedikation im Sinne einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem. Diese entspricht der zVT, die in der Nutzenbewertung von Mavacamten durch den G-BA festgelegt wurde und gegenüber der Mavacamten auf Basis von Ergebnissen der Zulassungsstudie EXPLORER-HCM einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen konnte [34].

4.2.5.6.2 Prüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Für die Nutzenbewertung von Aficamten liegt derzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aus diesem Grund ist es erforderlich, auf indirekte Vergleichsdaten zurückzugreifen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Aussagekraft indirekter Vergleiche grundsätzlich mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden ist im Vergleich zu direkt vergleichender Evidenz. Damit auf Basis indirekter Evidenz belastbare und nachvollziehbare Schlussfolgerungen mit hoher Aussagesicherheit gezogen werden können, müssen bestimmte methodische Voraussetzungen erfüllt sein. Hierzu zählen insbesondere die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen (Ähnlichkeit), die Homogenität der Ergebnisse sowie die Konsistenz der zugrunde liegenden Daten.

4.2.5.6.2.1 Prüfung der Ähnlichkeit der Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Die Vergleichbarkeit der Studien SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM und EXPLORER-HCM wird anhand folgender Kriterien entsprechend PICOS (Population, Intervention, Comparator und Outcome, Study Design) bewertet.

- die verwendeten Vergleichsinterventionen,

- das gewählte Studiendesign,
- die Charakteristika der Patientenpopulation,
- sowie die Definition und Erhebung der Endpunkte.

Eine detaillierte Analyse dieser Aspekte ist in Abschnitt 4.3.2.1.2.3 zu finden. Dort wird auch eine Einschätzung vorgenommen, inwieweit die Studien als hinreichend ähnlich betrachtet werden können, um eine Annahme der Ähnlichkeit zu rechtfertigen.

4.2.5.6.2.2 Prüfung auf Homogenität

Die Schwesterstudien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben in einer Metaanalyse zusammengefasst. Für jede Metaanalyse wurde ein Heterogenitätstest durchgeführt, und die Daten der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN zeigten, dass für einzelne Endpunkte bedeutsame Heterogenität vorlag.

4.2.5.6.2.3 Prüfung auf Konsistenz

Da zusätzlich zur indirekten Evidenz keine direkte Evidenz für den Vergleich von Aficamten gegenüber Mavacamten vorliegt, ist eine Prüfung auf Konsistenz nicht möglich.

4.2.5.6.2.4 Methodik

Der adjustierte indirekte Vergleich wird mit der Methode nach Bucher et al. durchgeführt, wobei die Randomisierung der ursprünglichen Studien erhalten bleibt [54]. Zur statistischen Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software „R“ verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 dieses Dossiers abgelegt.

4.2.5.6.2.5 Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.3)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SEQUOIA-HCM	ja	ja	abgeschlossen	24-wöchige Behandlungsphase mit 4-wöchiger Nachbeobachtung Datenschnitt: 18.12.2023 DBL: 21.12.2023	Arm A: Aficamten Arm B: Placebo
MAPLE-HCM	nein	ja	abgeschlossen	24-wöchige Behandlungsphase mit 4-wöchiger Nachbeobachtung Datenschnitt: 28.03.2025 DBL: 01.05.2025	Arm A: Aficamten Arm B: Metoprolol
REDWOOD-HCM	nein	ja	abgeschlossen	10-wöchige Behandlungsphase mit 4-wöchiger Nachbeobachtung Datenschnitt: 28.03.2023	<u>Kohorte 1:</u> Arm A: Aficamten Arm B: Placebo <u>Kohorte 2:</u> Arm A: Aficamten Arm B: Placebo <u>Kohorte 3:</u> Aficamten <u>Kohorte 4:</u> Aficamten
DBL: Database lock					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 haben den Stand 20.03.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SEQUOIA-HCM	A3: Komparator
MAPLE-HCM	A3: Komparator
REDWOOD-HCM	A6: Studientyp (Behandlungsdauer von 10 Wochen)

Die Studie SEQUOIA-HCM ist die pivotale Phase-3-Studie und erfüllt allein deshalb nicht die Kriterien der Nutzenbewertung, weil Placebo als Komparator nicht die vom G-BA festgelegte zVT darstellt. Die Studie MAPLE-HCM erfüllt ebenfalls nicht die Kriterien der Nutzenbewertung, da auch ihr Komparator – Metoprolol – nicht der zVT entspricht. Die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM werden jedoch im Abschnitt 4.3.1 genutzt, da sie die bestverfügbare Evidenz zum medizinischen Nutzen von Aficamten darstellen. Die Studie SEQUOIA-HCM wird zudem in Abschnitt 4.3.2.1 herangezogen, um in einem indirekten Vergleich mit Mavacamten den Zusatznutzen gegenüber der zVT zu zeigen.

Die Studie REDWOOD-HCM wurde teilweise im Anwendungsgebiet von Aficamten durchgeführt, hatte jedoch nur eine 10-wöchige Behandlungsphase und entspricht damit nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung hinsichtlich der minimalen Behandlungsdauer.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde am 16.03.2026 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und The Cochrane Library durchgeführt, um relevante RCTs zum zu bewertenden Arzneimittel Aficamten im direkten Vergleich mit Mavacamten, als Komparator zu identifizieren. Diese Recherche ergab keinen Treffer für eine geeignete RCT im Anwendungsgebiet (siehe Abbildung 4-2).

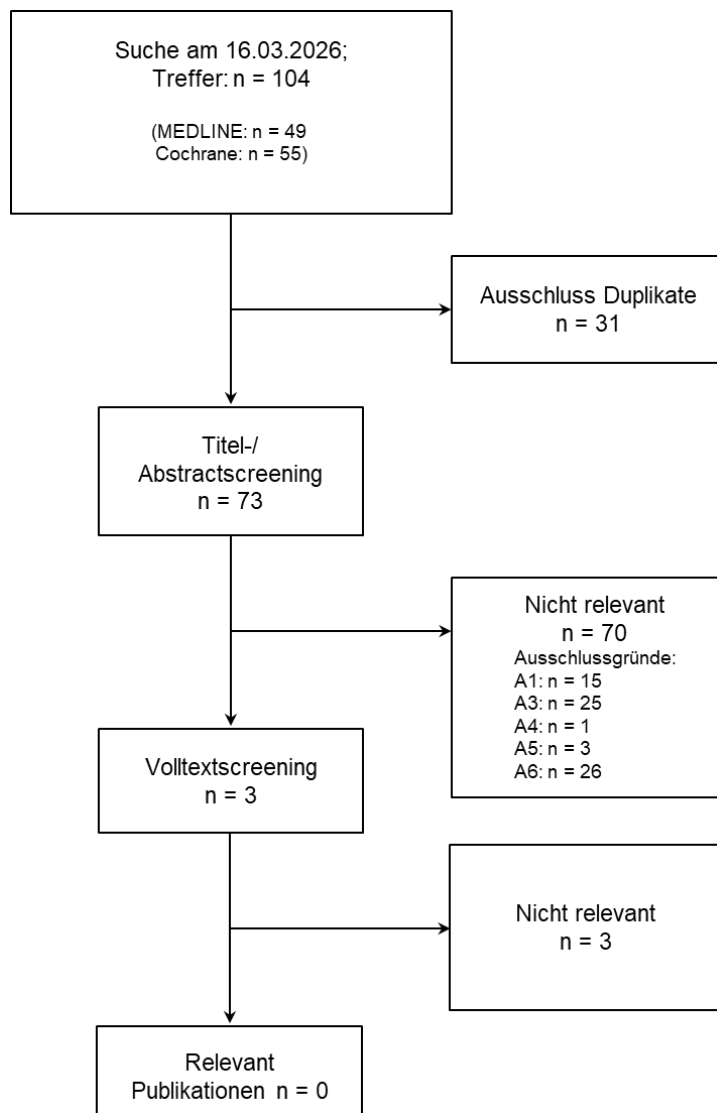


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Über die bibliografische Recherche konnte – in Übereinstimmung mit den vorhandenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers – keine Studie identifiziert werden, in der Aficamten mit der zVT verglichen wird.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Aficamten vs. Mavacamten)				
-	-	-	-	-
Ergänzend dargestellte RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
SEQUOIA-HCM	Clinicaltrials.gov: NCT05186818 [55] EU-CTR: EudraCT 2021-003536-92 [56]	ja	ja	abgeschlossen
MAPLE-HCM	Clinicaltrials.gov: NCT05767346 [57] CTIS: 2023-504809-37-00 [58]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU-Clinical Trial Register; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-11 haben den Stand von 16.03.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9)

und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-12 haben den Stand von 17.03.2026

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und

jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SEQUOIA-HCM	ja	ja	nein	ja	ja [55, 56]	ja [20]
aktivkontrolliert						
MAPLE-HCM	nein	ja	nein	ja	ja [57, 58]	ja [14]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SEQUOIA- HCM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM	Aficamten (n = 142) Placebo (n = 140)	<u>Screening:</u> Bis zu 6 Wochen vor Behandlungsbeginn <u>Behandlung:</u> 24 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 4 Wochen <u>Finaler Datenschnitt:</u> 18.12.2023	<u>Orte der Durchführung:</u> 82 Studienzentren; China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich <u>Studienzeitraum:</u> 01/2022–12/2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> • pVO₂, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) • NYHA-Funktionsklasse • PGI-C • EQ-5D-5L VAS • NT-proBNP • Hs-cTnI • KCCQ • SAQ-7 <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> • UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MAPLE-HCM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit symptomatischer HOCM	Aficamten (n = 88) Metoprololsuccinat (n = 87)	<u>Screening:</u> Bis zu 6 Wochen vor Behandlungsbeginn, inklusive Phase für Wash-Out von Standard of Care HOCM Medikation <u>Behandlung:</u> 24 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 4 Wochen <u>Finaler Datenschnitt:</u> 28.03.2025	<u>Orte der Durchführung:</u> 59 Studienzentren; Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich <u>Studienzeitraum:</u> 06/2023–03/2025	<u>Primärer Endpunkt:</u> - pVO₂, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - LVOT-G (in Ruhe und post- Valsalva) - NYHA- Funktionsklasse - PGI-C - EQ-5D-5L VAS - NT-proBNP - Hs-cTnI - KCCQ - SAQ-7 <u>Verträglichkeitsend- punkte:</u> UE
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

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

Studie	Aficamten-Arm	Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SEQUOIA- HCM	Aficamten 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg QD oral	Placebo QD oral ^a	Dosierung 5 mg bis 20 mg oral einmal täglich Aficamten bzw. Placebo <u>Initialdosis</u> 5 mg oral einmal täglich Aficamten bzw. entsprechendes Placebo <u>Dosiserhöhung (in jeweils 5 mg-Schritten)</u> In den Wochen 2, 4, 6 bei einem post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer biplanen LVEF ≥ 55 % <u>Dosisreduktion (in jeweils 5 mg-Schritten)</u> In den Wochen 2, 4, 6 bei einem biplanen LVEF < 55 % <u>Dosisunterbrechung</u> Bei jeder Studienvisite bei einer LVEF < 40 % nach Rücksprache mit dem Medical Monitor HOCM-Begleitmedikation Während der gesamten Studie war eine patientenindividuell eingestellte Begleit- medikation entsprechend der bisherigen SoC- Therapie mit Betablockern bzw. Verapamil oder Diltiazem laut Leitlinien in beiden Studienarmen erlaubt.
MAPLE- HCM	Aficamten 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg QD oral + Placebo für Metoprololsuccinat	Metoprololsuccinat 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg QD oral + Placebo für Aficamten	Dosierung Aficamten-Arm: <u>Initialdosis</u> 5 mg oral einmal täglich Aficamten + Placebo für Metoprololsuccinat <u>Dosiserhöhung (in jeweils 5 mg-Schritten)</u> In den Wochen 2, 4, 6 bei einem post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer LVEF ≥ 55 % <u>Dosisreduktion (in jeweils 5 mg-Schritten)</u> In den Wochen 2, 4, 6 bei einer LVEF < 50 %

Vorübergehende Dosisunterbrechung

Bei jeder Studienvisite bei einer LVEF < 40

Vergleichsarm:Initialdosis

50 mg oral einmal täglich Metoprololsuccinat +
Placebo für Aficamten

Dosiserhöhung

In den Wochen 2, 4, 6 bei einem post-Valsalva
LVOT-G von ≥ 30 mmHg, einer LVEF ≥ 55 %,
einem systolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg
und einer Herzfrequenz von ≥ 55 Schlägen pro
Minute (bpm, beats per minute)

Dosisreduktion

In den Wochen 2, 4, 6 bei einer LVEF < 50 %,
oder einem systolischen Blutdruck von
< 90 mmHg, oder einer Herzfrequenz < 50 bpm

Vorübergehende Dosisunterbrechung

Bei jeder Studienvisite bei einer LVEF < 40

Begleitmedikation

Die Patienten konnten weiterhin verschreibungs-
pflichtige Medikamente einnehmen, die nach
Meinung des Prüfers und des medizinischen
Monitors die Studie nicht beeinträchtigen.

Washout während der Screeningphase

Bei Patienten, die bei Screening Betablocker
und/oder CCB einnehmen, erfolgt das Absetzen
der SoC-Therapie ab der ersten Screening-
Visite. Auf Anweisung des Studienarztes
reduzierten die Patienten die Dosis ihrer SoC-
Therapie alle 48 Stunden um 25–50%, bis sie die
SoC-Therapie vollständig abgesetzt hatten. Die
Patienten wurden dann zur 2. Screeningvisite
weitergeleitet, die frühestens 2 Wochen und
spätestens 4 Wochen nach der 1. Screening-
Visite stattfinden sollte. Die Patienten mussten
mindestens 7 Tage vor der 2. Screening-Visite
vollständig von der SoC-Therapie entwöhnt
sein. Patienten, die die Entwöhnung von der
SoC-Therapie nicht vertrugen, wurden vom
weiteren Screening ausgeschlossen.

bpm: beats per minute; CCB: Calciumkanal-Antagonist; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie;
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; QD:
einmal täglich; SoC: Standard of Care

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	59,2 (12,6)	59,0 (13,4)
Median (Min; Max)	59,0 (18; 83)	60,0 (23; 84)
Altersgruppe [n (%)]		
≤ 49 Jahre	29 (20,4)	33 (23,6)
50–64 Jahre	56 (39,4)	51 (36,4)
≥ 65 Jahre	57 (40,1)	56 (40,0)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	86 (60,6)	81 (57,9)
Weiblich	56 (39,4)	59 (42,1)
Abstammung [n (%)]		
Weiß	108 (76,1)	115 (82,1)
Schwarz/afroamerikanisch	3 (2,1)	0
Asiatisch	29 (20,4)	25 (17,9)
Andere	2 (1,4)	0
Ethnie [n (%)]		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (2,1)	6 (4,3)
Nicht-hispanisch oder nicht-latein-amerikanisch	128 (90,1)	130 (92,9)
Keine Angaben	11 (7,7)	4 (2,9)
Region [n (%)]		
Nordamerika	49 (34,5)	45 (32,1)
China	24 (16,9)	22 (15,7)
Rest der Welt	69 (48,6)	73 (52,1)
Region II [n (%)]		
USA	49 (34,5)	45 (32,1)
Außerhalb USA	93 (65,5)	95 (67,9)
Körpergröße [cm]		
MW (SD)	169,6 (9,9)	170,0 (10,8)
Median (Min, Max)	170,0 (150; 196)	170,5 (144; 198)

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	81,1 (15,6)	81,9 (16,1)
Median (Min, Max)	80,0 (47; 125)	84,0 (49; 130)
BMI [kg/m²]		
MW (SD)	28,0 (3,76)	28,2 (3,75)
Median (Min; Max)	28,1 (18; 35)	28,2 (19; 35)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NYHA-Funktionsklasse [n (%)]		
II	108 (76,1)	106 (75,7)
III	34 (23,9)	33 (23,6)
IV	0	1 (0,7)
Eignung für eine SRT [n (%)]		
Ja	32 (22,5)	29 (20,7)
CPET-Variante [n (%)]		
Fahrradergometer	64 (45,1)	63 (45,0)
Laufband	78 (54,9)	77 (55,0)
LVOT-G in Ruhe [mmHg]		
MW (SD)	54,8 (27,0)	55,3 (32,2)
Median (Min; Max)	50,7 (12; 147)	52,1 (8; 155)
LVOT-G post-Valsalva [mmHg]		
MW (SD)	82,9 (32,0)	83,3 (32,7)
Median (Min; Max)	83,5 (15; 246)	79,7 (11; 194)
LVEF [%]		
MW (SD)	74,8 (5,5)	74,8 (6,3)
Median (Min; Max)	75,2 (56; 87)	75,8 (51; 87)
pVO₂ [ml/kg/min]		
MW (SD)	18,4 (4,5)	18,6 (4,5)
Median (Min; Max)	18,3 (9; 31)	18,5 (9; 32)
KCCQ CSS		
MW (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Median (Min; Max)	79,9 (11; 100)	76,6 (26; 100)
NT-proBNP [pg/ml]		
MW (SD)	1.313,9 (1.768,6)	1.229,3 (1.289,9)

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Median (Min; Max)	818,0 (13; 16.115);	691,5 (36; 6.086)
Geometrischer MW (CV%)	734,7 (170,6)	709,8 (160,7)
hs-cTnI [ng/l]		
MW (SD)	46,5 (136,6)	56,2 (145,3)
Median (Min; Max)	12,9 (4; 1.407)	11,5 (4; 1.063)
Geometrischer MW (CV%)	17,11 (167,8)	16,61 (200,2)
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	124,6 (15,9)	125,7 (16,0)
Median (Min; Max)	123,5 (84; 166)	124,0 (84; 172)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	74,6 (10,7)	74,1 (10,6)
Median (Min; Max)	74,0 (48; 102)	74,0 (42; 119)
Herzfrequenz [bpm]		
MW (SD)	65,5 (10,6)	65,6 (11,9)
Median (Min; Max)	64,0 (41; 92)	64,0 (43; 102)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [cm]		
MW (SD)	2,1 (0,3)	2,1 (0,3)
Median (Min; Max)	2,0 (2; 4)	2,1 (2; 3)
HOCM-Diagnose-Kriterien [n (%)]		
Linksventrikuläre Hypertrophie und nicht-dilatierter linker Ventrikel	142 (100)	140 (100)
Familiäre Vorgeschichte mit HCM	41 (28,9)	34 (24,3)
Bekannte pathogene HCM-Mutation	24 (16,9)	25 (17,9)
HCM-Morphologie [n (%)]		
Isolierte basale Septumhypertrophie	78 (54,9)	63 (45,0)
Umgekehrte Septumkrümmung	22 (15,5)	34 (24,3)
Apikale HCM	0	2 (1,4)
Mittelkavitätenobstruktion ohne apikales Aneurysma	12 (8,5)	15 (10,7)
Mittelkavitätenobstruktion mit apikalem Aneurysma	1 (0,7)	1 (0,7)

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Konzentrische HCM	18 (12,7)	14 (10,0)
Andere Morphologien	11 (7,7)	11 (7,9)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]		
MW (SD)	5,6 (5,4)	6,0 (6,5)
Median (Min; Max)	4,1 (0,0; 26,1)	4,1 (0,0; 45,9)
Ausgewählte kardiovaskuläre medizinische Vorgeschichte [n (%)]		
Herzerkrankungen	38 (26,8)	34 (24,3)
Paroxysmales Vorhofflimmern	21 (14,8)	20 (14,3)
Koronare Herzerkrankung	19 (13,4)	16 (11,4)
Anhaltende ventrikuläre Tachykardie	2 (1,4)	2 (1,4)
Permanentes Vorhofflimmern	2 (1,4)	1 (0,7)
Kammerflimmern	1 (0,7)	2 (1,4)
Myokardinfarkt	1 (0,7)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (10,6)	17 (12,1)
Kardiale Synkope	15 (10,6)	17 (12,1)
Chirurgische Vorgeschichte [n (%)]	30 (21,1)	23 (16,4)
Implantation eines ICD	22 (15,5)	17 (12,1)
Perkutane Koronarintervention	6 (4,2)	5 (3,6)
Implantation eines Herzschrittmachers	5 (3,5)	4 (2,9)
Weitere medizinische Vorgeschichte [n (%)]		
Hypertonie	68 (47,9)	64 (45,7)
Hyperlipidämie	45 (31,7)	31 (22,1)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	20 (14,1)	17 (12,1)
Hypercholesterinämie	20 (14,1)	16 (11,4)
Dyslipidämie	16 (11,3)	17 (12,1)
BMI: Body-Mass-Index; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SD: Standardabweichung; SRT: Septumreduktionstherapie		

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

Patientencharakteristika zu Baseline	MAPLE-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	58,9 (13,3)	56,5 (13,1)
Median (Min; Max)	62,5 (23; 79)	57,0 (23; 82)
Altersgruppe [n (%)]		
≤ 49 Jahre	16 (18,2)	27 (31,0)
50–64 Jahre	34 (38,6)	34 (39,1)
≥ 65 Jahre	38 (43,2)	26 (29,9)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	52 (59,1)	50 (57,5)
Weiblich	36 (40,9)	37 (42,5)
Abstammung [n (%)]		
Weiß	70 (79,5)	70 (80,5)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (1,1)	0
Asiatisch	13 (14,8)	12 (13,8)
Andere	1 (1,1)	1 (1,1)
Nicht berichtet	1 (1,1)	4 (4,6)
Unbekannt	2 (2,3)	0
Ethnie [n (%)]		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	11 (12,5)	11 (12,6)
Nicht-hispanisch oder nicht-latein-amerikanisch	73 (83,0)	73 (83,9)
Nicht berichtet	3 (3,4)	3 (3,4)
Unbekannt	1 (1,1)	0
Region [n (%)]		
Nordamerika	45 (51,5)	39 (44,8)
Südamerika	0	1 (1,1)
Europa (inkl. Israel)	32 (36,4)	36 (41,4)
China	11 (12,5)	11 (12,6)
Region II [n (%)]		
USA	43 (48,9)	39 (44,8)

Patientencharakteristika zu Baseline	MAPLE-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Außerhalb USA	45 (51,1)	48 (55,2)
Körpergröße [cm]		
MW (SD)	169,4 (10,2)	169,9 (10,2)
Median (Min, Max)	170,3 (142; 188)	170,0 (147; 194)
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	81,2 (13,5)	82,2 (15,1)
Median (Min, Max)	80,9 (51; 115)	82,0 (50; 118)
BMI [kg/m²]		
MW (SD)	28,2 (3,4)	28,3 (3,6)
Median (Min; Max)	27,8 (21; 35)	28,4 (21; 35)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NYHA-Funktionsklasse [n (%)]		
II	63 (71,6)	60 (69,0)
III	25 (28,4)	27 (31,0)
CPET-Variante [n (%)]		
Fahrradergometer	36 (40,9)	35 (40,2)
Laufband	52 (59,1)	52 (59,8)
LVOT-G in Ruhe [mmHg]		
MW (SD)	48,6 (30,1)	46,2 (27,4)
Median (Min; Max)	47,9 (5; 123)	41,8 (9; 114)
LVOT-G post-Valsalva [mmHg]		
MW (SD)	75,3 (34,0)	71,6 (31,2)
Median (Min; Max)	74,7 (11; 146)	69,0 (13; 140)
LVEF [%]		
MW (SD)	68,3 (3,8)	67,3 (3,9)
Median (Min; Max)	68,7 (55; 77)	68,0 (56; 75)
pVO₂ [ml/kg/min]		
MW (SD)	19,5 (4,8)	20,2 (5,3)
Median (Min; Max)	19,1 (10; 33)	20,3 (7; 36)
KCCQ CSS		
MW (SD)	65,5 (17,0)	66,0 (16,0)
Median (Min; Max)	67,7 (21; 95)	66,7 (27; 96)

Patientencharakteristika zu Baseline	MAPLE-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
NT-proBNP [pg/ml]		
MW (SD)	734,8 (791,4)	718,1 (844,9)
Median (Min; Max)	510,0 (51; 4.156);	439,0 (51; 4.659)
hs-cTnI [ng/l]		
MW (SD)	37,3 (81,8)	31,8 (78,4)
Median (Min; Max)	14,2 (2; 663)	11,6 (2; 527)
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	125,1 (14,0)	126,0 (14,3)
Median (Min; Max)	124,5 (90; 159)	125,3 (95; 167)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	77,2 (9,5)	77,4 (8,8)
Median (Min; Max)	78,5 (42; 96)	79,3 (44; 103)
Herzfrequenz [bpm]		
MW (SD)	77,5 (11,6)	71,1 (11,6)
Median (Min; Max)	76,0 (56; 104)	70,0 (40; 99)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [cm]		
MW (SD)	2,1 (0,3)	2,1 (0,3)
Median (Min; Max)	2,1 (2; 3)	2,1 (2; 3)
HOCM-Diagnose-Kriterien [n (%)]		
Linksventrikuläre Hypertrophie und nicht-dilatierter linker Ventrikel	88 (100)	87 (100)
Familiäre Vorgeschichte mit HCM	16 (18,2)	18 (20,7)
Bekannte pathogene HCM-Mutation	14 (15,9)	14 (16,1)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]		
MW (SD)	5,7 (6,6)	4,9 (5,7)
Median (Min; Max)	3,3 (0; 40)	3,4 (0; 32)
Krankheitsdauer der HOCM nach Kategorie [n (%)]		
Kürzlich diagnostiziert (≤ 12 Monate)	26 (29,5)	27 (31,0)
Chronische HOCM (> 12 Monate)	62 (70,5)	60 (69,0)
Ausgewählte kardiovaskuläre medizinische Vorgeschichte [n (%)]		
Herzerkrankungen	9 (10,2)	12 (13,8)

Patientencharakteristika zu Baseline	MAPLE-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Paroxysmales Vorhofflimmern	0	1 (1,1)
Koronare Herzerkrankung	8 (9,1)	12 (13,8)
Anhaltende ventrikuläre Tachykardie	2 (2,3)	1 (1,1)
Myokardinfarkt	0	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (9,1)	11 (12,6)
Synkope	8 (9,1)	11 (12,6)
Chirurgische Vorgeschichte [n (%)]		
Implantation eines ICD	8 (9,1)	13 (14,9)
Perkutane Koronarintervention	0	4 (4,6)
Implantation eines Herzschrittmachers	3 (3,4)	3 (3,4)
Mitralklappenrekonstruktion	1 (1,1)	0
Septale Myektomie	1 (1,1)	3 (3,4)
Alkoholseptumablation	0	2 (2,3)
HOCM-Vortherapie vor/während Screening [n (%)]		
Vorherige Therapie mit Mavacamten	3 (3,4)	4 (4,6)
Therapie mit Standard of Care bei Screening	69 (78,4)	64 (73,6)
Betablocker	64 (72,7)	59 (67,8)
CCB	12 (13,6)	10 (11,5)
Betablocker und CCB	7 (8,0)	5 (5,7)
Keine Vortherapie mit Standard of Care	7 (8,0)	11 (12,6)
Weitere medizinische Vorgeschichte [n (%)]		
Hypertonie	40 (45,5)	28 (32,2)
Hyperlipidämie	23 (26,1)	23 (26,4)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	9 (10,2)	19 (21,8)
Hypercholesterinämie	11 (12,5)	8 (9,2)
Dyslipidämie	11 (12,5)	13 (14,9)
Essenzielle Hypertonie	14 (15,9)	5 (5,7)
Hypothyreose	11 (12,5)	9 (10,3)
Jahreszeitbedingte Allergie	11 (12,5)	10 (11,5)

Patientencharakteristika zu Baseline	MAPLE-HCM (N = 282)	
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
BMI: Body-Mass-Index; CCB: Calciumkanal-Antagonist; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; pVO2: maximale Sauerstoffaufnahme; SD: Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

SEQUOIA-HCM

Studiendesign

Bei der Studie SEQUOIA-HCM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten. Die Studie SEQUOIA-HCM ist die zulassungsbegründende Studie für Aficamten [4] und gleichzeitig die umfassendste Studie eines CMI in der Indikation der HOCM.

Die verblindete Randomisierung erfolgte in der Studie mittels eines Interaktiven Web-Response-System (IWRS) stratifiziert nach der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein).

Insgesamt wurden in die Studie SEQUOIA-HCM 282 erwachsene Patienten mit HOCM eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Aficamten-Arm: 142 Patienten; Placebo-Arm: 140 Patienten). Die Studie wurde international in 82 Studienzentren in den Ländern China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA und dem Vereinigtes Königreich durchgeführt.

Studienablauf und Datenschnitte

Die Studie SEQUOIA-HCM umfasste drei Phasen: Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung absolvierten die Patienten während einer bis zu sechswöchigen Screening-Phase umfassende Untersuchungen, um ihre Eignung für die Studie festzustellen. Dem schloss sich eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase an. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation folgte eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase zur Erhebung von Sicherheitsendpunkten.

Der Studienbeginn war der 01.02.2022, an dem der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde. Der letzte Patient beendete die Studie am 18.12.2023, woraufhin der Database Lock am 21.12.2023 stattfand. Der finale Studienbericht trägt das Datum vom 10.06.2024.

Studienpopulation

Gemäß der Einschlusskriterien sollten in die Studie SEQUOIA-HCM erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM eingeschlossen werden. Die Definition der symptomatischen HOCM entsprach hierbei den Vorgaben der europäischen bzw. der amerikanischen Leitlinie [2, 28]:

- Eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine nicht-dilatatierte linksventrikuläre Herzkammer bei Abwesenheit anderer Herzerkrankungen
- Eine Wanddicke des linken Ventrikels zum Ende der Diastole (gemessen durch das Echokardiographie Zentrallabor) von:
 - ≥ 15 mm in einem oder mehreren Abschnitten des Myokards ODER
 - ≥ 13 mm in einem oder mehreren Abschnitten der Herzwand und eine bekannte krankheitsverursachende Genmutation oder eine positive familiäre Vorgeschichte mit HCM
- Einen LVOT-G in Ruhe von ≥ 30 mmHg und einen post-Valsalva LVOT-G ≥ 50 mmHg während des Screenings, bestimmt durch das Echokardiographie Zentrallabor
- NYHA-Funktionsklasse II oder III während Screenings

Patienten konnten auch eingeschlossen werden, wenn sie bereits eine Medikation für HOCM mit Betablockern, Verapamil, Diltiazem oder Disopyramid erhielten. Diese konnten sie als Begleitmedikation während der Behandlungsphase fortführen, sofern sie diese Medikation vor der Randomisierung seit mehr als 6 Wochen stabil erhalten haben und davon ausgegangen werden konnte, dass sie während der Studie die gleiche Medikation weiterhin erhalten würden.

Patienten mit schwerem Herzklappenfehler, vorliegender koronarer Herzkrankheit, einem vorangegangenen Herzinfarkt oder Patienten bei denen eine bekannte oder vermutete infiltrative, genetische oder Speichererkrankung, die eine Hypertrophie verursacht, die einer HOCM ähnelt (z. B. Noonan-Syndrom, Morbus Fabry oder Amyloidose), waren von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren waren unter anderem Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits eine SRT vorgenommen wurde, oder für die eine SRT geplant war, die nicht bis zum Studienende aufgeschoben werden konnte.

Von der Substudie für die CMR-Untersuchungen waren Patienten ausgeschlossen, die eine CMR grundsätzlich nicht vertrugen oder die einen ICD oder einen Herzschrittmacher hatten.

Studienbehandlung

Im Aficamten-Arm erfolgte die Behandlung mit einer täglichen oralen Gabe von Aficamten in der 24-wöchigen Behandlungsphase mit einer Dosierung von 5, 10, 15 oder 20 mg Aficamten. Die Initial-Dosis betrug für alle Patienten 5 mg täglich. In den Wochen 2, 4, oder 6 konnte eine Dosiserhöhung auf die nächsthöhere Dosis vorgenommen werden, sofern der Patient einen post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer biplanen LVEF ≥ 55 % aufwies. Sollte die biplane LVEF unter 50 % gefallen sein, musste die Dosis um eine Dosisstufe reduziert werden. Die Kriterien für Dosisanpassungen von Aficamten sind in Tabelle 4-18 zusammengefasst.

Tabelle 4-18: Kriterien für Dosisanpassungen von Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM

LVEF [%]		Post-Valsalva LVOT-G	Anpassung
< 50			Dosisreduktion um jeweils 5 mg auf die nächstniedrigere Dosis. ¹
≥ 50 –55			Keine
≥ 55	UND	< 30 mmHg	Keine
≥ 55	UND	≥ 30 mmHg	Dosissteigerung um 5 mg auf die nächsthöhere Dosis ²
1: Sobald bei einem Patienten eine Dosisreduktion vorgenommen worden war, war eine anschließende Dosissteigerung nicht zulässig. Patienten, die mit einer 5 mg Dosis eine LVEF von < 50 % hatten, erhielten anschließend ein Placebo (= 0 mg Aficamten). 2: Nach Woche 6 wurden keine weiteren Dosissteigerungen vorgenommen. Dosisreduktionen waren jedoch zu jedem Zeitpunkt möglich. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt			

Die Behandlung sollte bei jeder Studienvisite, bei der der Patient eine LVEF < 40% hatte, temporär unterbrochen werden. Solche temporären Behandlungsunterbrechungen fanden in der Studie SEQUOIA-HCM jedoch nicht statt.

Die Patienten im Placebo-Arm erhielten zur Aufrechthaltung der Verblindung ein Placebo, das im Aussehen den Filmtabletten von Aficamten entsprach.

HOCM-Hintergrundtherapie

Allen Patienten stand es offen, eine medikamentöse HOCM-gerichtete Therapie während der Behandlung als Begleitmedikation, fortzuführen, die der langjährigen leitlinienkonformen Standardtherapie für symptomatische HOCM vor der Einführung der CMI entsprach. Dazu zählten Betablocker, die CCB Verapamil und Diltiazem, wie auch Disopyramid. 61,3 % der Patienten erhielten zu Baseline eine Hintergrundtherapie mit Betablockern (Aficamten-Arm: 60,6 %; Placebo-Arm: 62,1 %). Die am häufigsten verabreichten Betablocker waren hierbei die beiden nicht-vasodilatierenden Betablocker Metoprolol (Aficamten-Arm: 19,7 %; Placebo-Arm: 17,9 %) und Bisoprolol (Aficamten-Arm 14,8 %; Placebo-Arm: 17,1 %). Die beiden CCB vom Nichtdihydropyridin-Typ Verapamil und Diltiazem erhielten insgesamt 28,0 % der Patienten (Aficamten-Arm: 31,0 %; Placebo-Arm: 9,3 %). Eine Hintergrundtherapie mit Disopyramid erhielten im Aficamten-Arm 11,3 % und im Placebo-Arm 14,3 % der Patienten. 14,5 % der Patienten hatten in der Studie keine Hintergrundtherapie (Aficamten-Arm: 13,4 %; Placebo-Arm: 15,7 %).

Wenn auch die HOCM-gerichtete Hintergrundtherapie und ihre Dosierung im Studienverlauf möglichst konstant gehalten werden sollte, war es den Studienärzten freigestellt, die Hintergrundtherapie anzupassen oder neue Begleitmedikationen zu beginnen und damit eine individuell optimierte Therapie entsprechend der lokalen Richtlinien sicherzustellen.

Tabelle 4-19: HOCM-gerichtete Begleitmedikation in der Studie SEQUOIA-HCM

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff, Anzahl und Anteil an Patienten [n (%)]^a	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Betablocker	86 (60,6)	87 (62,1)
Metoprolol	28 (19,7)	25 (17,9)
Bisoprolol	21 (14,8)	24 (17,1)
CCB	44 (31,0)	35 (25,0)
Verapamil	19 (13,4)	13 (9,3)
Diltiazem	16 (11,3)	13 (9,3)
Disopyramid	16 (11,3)	20 (14,3)
Keine Hintergrundtherapie	19 (13,4)	22 (15,7)
^a Aus den Wirkstoffklassen der Betablocker und Calciumkanalblocker werden jeweils nur die Wirkstoffe dargestellt, die ≥ 10 % aller Patienten erhalten haben CCB: Calciumkanal-Antagonist		

Patientenrelevante bzw. klinisch relevante Endpunkte in der Studie SEQUOIA-HCM*Klinisches Ansprechen:*

- Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende
- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 der NYHA-Funktionsklasse
- Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen
 - Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen
 - Responder: Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse
 - Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse
 - Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I
- Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben

Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C)

- Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C
- Anteil an Patienten mit großer oder sehr großer Verbesserung auf dem PGI-C
- Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C

Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L-VAS)

- Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß VAS

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)

- Maximalbelastung in Watt
- ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂-Steigung)
- Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck)
- ventilatorische anaerobe Schwelle
- OUES
- maximale Belastungszeit
- Zeit bis zum Abbruch der CPET

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR)

- LVEF
- LVESV
- LVEDV
- LAVI
- LVMI
- Septumwanddicke (nur CMR)
- Laterale Wanddicke (nur CMR)
- Maximale Wanddicke des linken Ventrikels (nur CMR)

Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende

- NT-proBNP
- Hs-cTnI

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ)

- KCCQ-CSS
- KCCQ-TSS
- KCCQ-OSS

- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-CSS, -TSS und -OSS

Verbesserung der anginaassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (SAQ-7)

- SAQ-7 Gesamt-Score
- Anginafrequenz-Score
- Physische-Limitationen-Score
- Lebensqualität-Score
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der vier oben genannten Scores des SAQ-7

UE als Gesamtraten und aufgeschlüsselt nach SOC und PT

- UE unabhängig vom Schweregrad
- Schwere UE
- SUE
- Behandlungsabbrüche aufgrund von UE

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

Die demographischen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausbalanciert: Im Durchschnitt waren die Patienten 59,1 Jahre alt (Aficamten-Arm: 59,2; Placebo-Arm: 59,0), wobei etwas mehr Männer (Aficamten-Arm: 60,6 %; Placebo-Arm: 57,9 %) als Frauen (Aficamten-Arm: 39,4 %; Placebo-Arm: 42,1 %) in die Studie eingeschlossen wurden. Dies entspricht der weithin publizierten leichten Dominanz männlicher Patienten bei HOCM in anderen großen Phase-III-Studien und internationalen Registern [16, 59]. Der Großteil der Patienten (79,1 %) war europäischer Abstammung (Aficamten-Arm: 76,1 %; Placebo-Arm: 82,1 %). Eine zweite große Patientengruppe wiederum war asiatischer Abstammung (Insgesamt: 19,1 %; Aficamten-Arm: 20,4 %; Placebo-Arm: 17,9 %). 33,3 % der Patienten wurden in Studienzentren in Nordamerika (USA) eingeschlossen, 16,3 % in China und weitere 50,4 % in der Region Rest der Welt, die Länder der EU und UK umfasst.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Die Studie SEQUOIA-HCM schloss ausschließlich symptomatische Patienten mit HOCM ein. Mehr als 75 % der Patienten (Aficamten-Arm: 76,1 %; Placebo-Arm: 75,7 %) entsprachen der NYHA-Funktionsklasse II, ab der ein Patient als symptomatisch gilt. Der Großteil der übrigen Patienten wurde in die NYHA-Funktionsklasse III (Aficamten-Arm: 23,9 %; Placebo-Arm: 23,6 %) eingeordnet. Lediglich ein Patient (0,7 %) im Placebo-Arm wurde der NYHA-

Funktionsklasse IV zugeordnet. Im Mittel lag der LVOT-G in Ruhe bzw. post-Valsalva deutlich über 50 mmHg, was eindeutig für eine obstruktive Erkrankung spricht. Der post-Valsalva LOVT-G war in beiden Studien-Armen im Mittel gar über 80 mmHg. Im Vergleich dazu weisen gesunde Menschen einen LVOT-G (in Ruhe oder post-Valsava) von unter 30 mmHg auf. In beiden Studienarmen litten etwas mehr als 20 % der Patienten (Aficamten-Arm: 22,5 %; Placebo-Arm: 20,7 %) unter einer derart schweren HOCM, dass sie die Leitlinienkriterien für eine SRT erfüllten (NYHA-Funktionsklasse III/IV und ein LVOT-G in Ruhe oder post-Valsalva von ≥ 50 mmHg, entsprechend der Messung durch das Echokardiographie-Zentrallabor). Als Folge der pathologisch relevanten Obstruktion war bei den eingeschlossenen Patienten die pVO₂, als klinisch relevantes Maß für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, deutlich verringert: Weisen gesunde Kohorten im Mittel Werte der pVO₂ von teilweise über 30 ml/kg/min auf, hatten die Patienten in der Studie SEQUOIA-HCM im Mittel eine pVO₂ von unter 20 ml/kg/min (Aficamten-Arm: 18,4 ml/kg/min [SD: 4,5]; Placebo-Arm: 18,6 ml/kg/min [SD: 4,5]). Entsprechend war auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels des KCCQ-CSS vermindert: Patienten im Aficamten-Arm erreichten im Mittel Scores von 75,6 Punkten (SD: 18,4); und im Placebo-Arm 73,7 Punkten (SD: 17,6).

Etwa ein Viertel der Patienten hatte bereits eine familiäre Vorgeschichte mit HCM (Aficamten-Arm: 28,9 %; Placebo-Arm: 24,3 %) und nur bei einem kleinen Anteil an Patienten konnte eine bekannte pathogene HCM-Mutation festgestellt werden (Aficamten-Arm: 16,9 %; Placebo-Arm: 17,9 %). Im Mittel hatten die Patienten ihre Diagnose für HOCM über 5 Jahre vor Studienbeginn erhalten (Aficamten-Arm: 5,6 Jahre; Placebo-Arm: 6,0 Jahre).

Zur kardiovaskulären medizinischen Vorgeschichte wurde paroxysmales Vorhofflimmern als häufigste Herzerkrankungen für die Patienten berichtet (Aficamten-Arm: 14,8 %; Placebo-Arm: 14,3 %). Weiterhin wurde bei 13,3 % bzw. 11,4 % eine Vorgeschichte mit einer koronaren Herzerkrankung festgestellt. Vereinzelt (bei < 2 % der Patienten) war vor Studieneinschluss eine anhaltende Tachykardie, permanentes Vorhofflimmern, Kammerflimmern oder ein Myokardinfarkt dokumentiert. Bei 10,6 % der Patienten im Aficamten-Arm und 12,1 % der Patienten im Placebo-Arm trat vor Studieneinschluss bereits eine kardiale Synkope auf und 15,5 % bzw. 12,1 % hatten bei Studieneinschluss bereits einen ICD implantiert.

In der übrigen medizinischen Vorgeschichte waren die berichteten Komorbiditäten typische Erkrankungen einer Patientengruppe entsprechenden Alters: Hierzu zählen Hypertonie (Aficamten-Arm: 47,9 %; Placebo-Arm: 45,7 %), Hyperlipidämie (Aficamten-Arm: 31,7 %; Placebo-Arm: 22,1 %), Gastroösophageale Refluxerkrankungen (Aficamten-Arm: 14,1 %; Placebo-Arm: 21,1 %), Hypercholesterinämie (Aficamten-Arm: 14,1 %; Placebo-Arm: 11,4 %) und Dyslipidämie (Aficamten-Arm: 11,3 %; Placebo-Arm: 12,1 %).

Insgesamt entsprechen die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten denen einer Population mit fortgeschrittener symptomatischer HOCM, wie sie auch in der klinischen Praxis beobachtet wird.

MAPLE-HCM

Studiendesign

Bei der Studie MAPLE-HCM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten im Vergleich zum Betablocker Metoprolol. Die Studie MAPLE-HCM ist die Schwesterstudie zur Studie SEQUOIA-HCM und verfolgte das Ziel, die Wirksamkeit von Aficamten gegenüber der bisher am weitesten verbreiteten Standardtherapie beim HOCM, dem nicht-vasodilatierenden Betablocker Metoprolol zu untersuchen. Sie liefert somit erstmalig direkte Evidenz für einen CMI im Vergleich zu einem Betablocker.

Die verblindete Randomisierung erfolgte in der Studie mittels eines Interaktiven Web-Response-System (IWRS) stratifiziert nach der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronische HOCM).

Insgesamt wurden in die Studie MAPLE-HCM 175 Patienten eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Aficamten-Arm: 88 Patienten; Metoprolol-Arm: 87 Patienten). Die Studie wurde international in 59 Studienzentren in Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, den Niederlanden, Spanien, Ungarn, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.

Studienablauf und Datenschnitte

Die Studie MAPLE-HCM umfasste vier Phasen:

1.: Screening-Phase mit SoC-Washout: Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung absolvierten Patienten mit einer momentanen SoC-Therapie ihre erste Screeningvisite, gefolgt von einer etwa 14-tägigen Washout-Phase, während der die SoC-Medikation schrittweise abgesetzt wurde. Dem schloss sich eine 7-tägige Phase ohne jegliche SoC-Medikation an.

2.: Screening-Phase: Alle Patienten, die bereits die erste Screeningvisite und die SoC-Washout-Phase absolviert hatten, nahmen an der zweiten Screeningvisite teil. Patienten, die bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung keine SoC-Therapie erhielten, wurden lediglich im Rahmen der zweiten Screeningvisite untersucht. Wurden für die Studieneignung des Patienten relevante Untersuchungen (z. B. Laborergebnisse, EKG, NYHA-Funktionsklasse) bei der zweiten Screeningvisite wiederholt, waren diese Ergebnisse für den Studieneinschluss maßgeblich.

3.: Behandlungsphase: Patienten, die die zum Ende der zweiten Screeningvisite die Einschlusskriterien erfüllten, wurden auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten im Aficamten-Arm Aficamten und ein Placebo für Metoprolol. Patienten im Metoprolol-Arm erhielten Metoprolol und ein Placebo für Aficamten.

4. Behandlungsende mit Metoprolol-Washout: Im Rahmen der Visite zum Ende der Behandlungsphase in Woche 24 nahmen alle Patienten ihre letzte Dosis der Studienmedikation

vor Ort im Studienzentrum ein. Am darauffolgenden Tag begannen die Patienten zuhause die schrittweise Dosisreduktion von Metoprolol bzw. dem Metoprolol-Placebo.

Der Studienbeginn war der 23.06.2023, an dem der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde. Der letzte Patient beendete die Studie am 28.03.2025, woraufhin der Database Lock am 01.05.2025 stattfand. Der finale Studienbericht trägt das Datum vom 28.10.2025.

Studienpopulation

Grundsätzlich ist die Studienpopulation der Studie MAPLE-HCM ähnlich zu der der Studie SEQUOIA-HCM. Gemäß der Einschlusskriterien sollten erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM eingeschlossen werden. Die Definition der symptomatischen HOCM entsprach hierbei ebenfalls weitestgehend den Vorgaben der europäischen bzw. der amerikanischen Leitlinie [2, 28]:

- Eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine nicht-dilatierte linksventrikuläre Herzkammer bei Abwesenheit anderer Herzerkrankungen
- Eine Wanddicke des linken Ventrikels zum Ende der Diastole (gemessen durch das Echokardiographie-Zentrallabor) von:
 - ≥ 15 mm in einem oder mehreren Abschnitten des Myokards ODER
 - ≥ 13 mm in einem oder mehreren Abschnitten der Herzwand und eine bekannte krankheitsverursachende Genmutation oder eine positive familiäre Vorgeschichte mit HCM
- Abweichend von der Studie SEQUOIA-HCM war in der Studie MAPLE-HCM ein LVOT-G in Ruhe von ≥ 30 mmHg und/oder einen post-Valsalva LVOT-G ≥ 50 mmHg während des Screenings, bestimmt durch das Echokardiographie-Zentrallabor, Einschlusskriterium. In der Studie SEQUOIA-HCM hingegen mussten die Grenzwerte für den LVOT-G in Ruhe und vom post-Valsalva LVOT-G überschritten gewesen sein. Laut Leitlinien gelten Patienten jedoch bereits nach der Definition in der Studie MAPLE-HCM als obstruktiv, sodass beide Studien Patienten mit gesicherter HOCM eingeschlossen haben. Insgesamt sollte die Studie MAPLE-HCM entsprechend dieser Einschlusskriterien bezüglich der LVOTO, gemessen als LVOT-G, Patienten mit etwas weniger starker Krankheitslast einschließen als in der Studie SEQUOIA-HCM.
- NYHA-Funktionsklasse II oder III während Screenings

Neben der generellen Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie – nicht-vasodilatierende Betablocker – war eine wichtige Motivation zur Durchführung der Studie MAPLE-HCM die Frage, ob die aktuelle oder kürzliche Anwendung einer SoC-Therapie und/oder die Dauer der HOCM-Diagnose die Wirkung einer Behandlung Aficamten beeinflusst. Daher wurden die Patienten wie folgt ihrem SoC-Status entsprechend stratifiziert randomisiert:

1. Kürzlich diagnostiziert: Patienten, die gänzlich Behandlungs-naiv waren oder momentan keine medikamentöse SoC-Therapie erhielten (keine SoC-Therapie in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung) oder kürzlich diagnostizierte Patienten (Diagnose innerhalb der letzten 12 Monate und mit oder ohne medikamentöse SoC-Therapie)
2. Chronische HOCM: Patienten mit chronischer HOCM (> 12 Monate), die momentan eine medikamentöse SoC-Therapie erhielten, oder in den vergangenen 12 Monaten erhalten hatten.

Eine Vortherapie mit Mavacamten war in der Studie MAPLE-HCM bis zu einer Grenze von 10 % aller eingeschlossenen Patienten erlaubt. Entsprechende Patienten mussten Mavacamten jedoch mindestens 8 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt haben und ihre Studienteilnahme musste explizit durch dem Medical Monitor bestätigt werden.

Patienten mit medizinischen Indikationen für einen Betablocker oder einen CCB, abgesehen von HOCM, die das Absetzen dieser Medikamente nicht erlaubte, waren ausgeschlossen. Ebenso waren Patienten, die eine Unverträglichkeit oder medizinische Kontraindikation gegenüber Betablockern aufwiesen, ausgeschlossen. Patienten, die in der Vergangenheit eine SRT (chirurgische Myektomie oder Alkoholsektrumablation) erhalten konnten nur teilnehmen, wenn ihr Eingriff bereits > 6 Monate vor dem Beginn des Screenings stattgefunden hatte. Die Teilnahme von Patienten mit vorheriger SRT war auf maximal 10 % aller Patienten begrenzt.

Studienbehandlung

Die Behandlung mit Aficamten erfolgte in der Studie MAPLE-HCM nach dem gleichen Therapieschema wie in der Studie SEQUOIA-HCM mit einer täglichen oralen Gabe von Aficamten in der 24-wöchigen Behandlungsphase mit einer Dosierung von 5, 10, 15 oder 20 mg. Die Initial-Dosis betrug für alle Patienten 5 mg täglich. In den Wochen 2, 4, oder 6 konnte eine Dosiserhöhung auf die nächsthöhere Dosis vorgenommen werden, sofern der Patient einen post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer biplanen LVEF ≥ 55 % aufwies. Sollte die biplane LVEF unter 50 % gefallen sein, musste die Dosis um eine Dosisstufe reduziert werden.

Im Metoprolol-Arm betrug die Initial-Dosis 50 mg täglich. Die Dosis konnte in den ersten 6 Wochen der Studie im Rahmen von maximal drei Dosiserhöhungen (Woche 2, 4 und 6) sequenziell auf 100, 150 und 200 mg, jeweils täglich, angepasst werden. Dosiserhöhungen erfolgten jedoch nur, sofern sowohl die zwei echokardiographischen Kriterien, LVEF und post-Valsalva LVOT-G als auch die Vitalparameter systolischer Blutdruck und Herzfrequenz erfüllt waren. War eines der Kriterien bzw. Parameter zur Dosisescalation nicht erfüllt, verblieb die Dosis konstant. Die Kriterien und Grenzwerte zu Metoprolol Dosistitrationen sind in Tabelle 4-20 abgebildet:

Tabelle 4-20: Kriterien zur Dosistitrationen von Metoprolol in der Studie MAPLE-HCM

Parameter	Grenzwert	Dosiserhöhung	Dosisreduktion	Temporäres Absetzen
Für Dosiserhöhungen mussten alle Kriterien erfüllt sein. Für Dosisreduktionen musste nur 1 Kriterium erfüllt sein.				
Systolischer Blutdruck	≥ 90 mmHg	Ja	Nein	Nein
	< 90 mmHg	Nein	Ja	Nein
Herzfrequenz	≥ 55 bpm	Ja	Nein	Nein
	50–54 bpm	Keine Dosisanpassung		
	< 50 bpm	Nein	Ja	Nein
LVEF	≥ 55 %	Ja	Nein	Nein
	50–54 %	Keine Dosisanpassung		
	< 50 %	Nein	Ja	Nein
	< 40 %	Nein	Ja	Ja
Post-Valsalva LVOT-G	≥ 30 mmHg	Ja	Nein	Nein
	< 30 mmHg	Nein	Ja	Nein
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt				

Patientenrelevante bzw. klinisch relevante Endpunkte in der Studie MAPLE-HCM***Klinisches Ansprechen:***

- Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende
- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 der NYHA-Funktionsklasse
- Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen
 - Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen
 - Responder: Verbesserung der pVO₂ um ≥ 1,5 ml/kg/min und Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse
- Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse

- Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I
- Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben

Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C)

- Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C
- Anteil an Patienten mit großer oder sehr großer Verbesserung auf dem PGI-C
- Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C

Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L VAS)

- Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß VAS

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)

- Maximalbelastung in Watt
- ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂-Steigung)
- Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck)
- VAT
- OUES
- maximale Belastungszeit
- Zeit bis zum Abbruch der CPET

Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE)

- LVEF
- LVESV
- LVEDV
- LAVI
- LVMI

Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende

- NT-proBNP
- Hs-cTnI

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ)

- KCCQ-CSS
- KCCQ-TSS
- KCCQ-OSS
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-CSS, -TSS und -OSS

Verbesserung der anginaassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (SAQ-7)

- SAQ-7 Gesamt-Score
- Anginafrequenz-Score
- Physische-Limitationen-Score
- Lebensqualität-Score
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der vier oben genannten Scores des SAQ-7

UE als Gesamtraten und aufgeschlüsselt nach SOC und PT

- UE unabhängig vom Schweregrad
- Schwere UE
- SUE
- Behandlungsabbrüche aufgrund von UE

Patientencharakteristika*Demographische Charakteristika*

Die demographischen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausbalanciert: Im Durchschnitt waren die Patienten 57,7 Jahre alt (Aficamten-Arm: 58,9; Metoprolol-Arm: 56,5), wobei etwas mehr Männer (Aficamten-Arm: 59,1 %; Metoprolol-Arm: 57,5 %) als Frauen (Aficamten-Arm: 40,9 %; Metoprolol-Arm: 42,5 %) in die Studie eingeschlossen wurden. Analog zur Studie SEQUOIA-HCM entspricht dies der weithin publizierten leichten Dominanz männlicher Patienten bei HOCM in anderen großen Phase-III-Studien und internationalen Registern [16, 59]. Der Großteil der Patienten (79,1 %) war

europäischer Abstammung (Aficamten-Arm: 79,5 %; Metoprolol-Arm: 80,5 %). Eine zweite große Patientengruppe wiederum war asiatischer Abstammung (Insgesamt: 14,8 %; Aficamten-Arm: 20,4 %; Metoprolol-Arm: 13,8 %). 48,0 % der Patienten wurden in Studienzentren in Nordamerika eingeschlossen, 12,6 % in China und weitere 38,9 % in Europa.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Wie die Studie SEQUOIA-HCM, schloss auch die Studie MAPLE-HCM ausschließlich symptomatische Patienten mit HOCM ein. Deutlich mehr als die Hälfte der Patienten (Aficamten-Arm: 71,6 %; Metoprolol-Arm: 69,0 %) entsprachen der NYHA-Funktionsklasse II, ab der ein Patient als symptomatisch gilt. Die übrigen Patienten wurden in die NYHA-Funktionsklasse III (Aficamten-Arm: 28,4 %; Metoprolol-Arm: 31,0 %) eingeordnet. Im Vergleich zur Studie SEQUOIA-HCM waren die eingeschlossenen Patienten bezüglich ihrer LVOTO etwas weniger schwer erkrankt: Im Mittel lag der LVOT-G in Ruhe bei über 30 mmHg (Aficamten-Arm: 34,0 mmHg; Metoprolol-Arm: 31,2 mmHg), was ein Hinweis auf eine obstruktive Erkrankung ist. Der post-Valsalva LVOT-G jedoch war in beiden Studien-Armen im Mittel über 75 mmHg, was als eindeutige relevante LVOTO gilt. Als Folge der pathologisch relevanten Obstruktion war bei den eingeschlossenen Patienten die pVO_2 , als klinisch relevantes Maß für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, deutlich verringert: Weisen gesunde Kohorten im Mittel Werte der pVO_2 von teilweise über 30 ml/kg/min auf, hatten die Patienten in der Studie MAPLE-HCM im Mittel eine pVO_2 von unter 20 ml/kg/min (Aficamten-Arm: 19,5 ml/kg/min [SD: 4,8]; Metoprolol-Arm: 20,2 ml/kg/min [SD: 5,3]). Entsprechend war auch die gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des KCCQ-CSS vermindert: Patienten im Aficamten-Arm erreichten im Mittel Scores von 65,6 Punkten (SD: 17,0); und im Metoprolol-Arm 66,0 Punkten (SD: 16,0).

Die mittlere Krankheitsdauer der HOCM lag in der Studie MAPLE-HCM bei 5,7 Jahren im Aficamten und 4,9 Jahren im Metoprolol-Arm. Im Vergleich zur Studie SEQUOIA-HCM schloss die Studie MAPLE-HCM explizit auch Patienten ein, die erst kürzlich diagnostiziert wurden und/oder bezüglich HOCM therapienaiv waren. Die Patienten wurden daher nach ihrem HOCM-Status eingeteilt: „Kürzlich diagnostiziert“ (umfasst auch Patienten, die therapienaiv waren) vs. „chronische HOCM“ (umfasst ausschließlich Patienten mit chronischer HOCM [> 12 Monate], die in den vergangenen 12 Monaten oder zum Zeitpunkt des Screenings eine SoC-Therapie bekommen haben). Etwa ein Drittel der Patienten fiel in die Kategorie der kürzlich diagnostizierten Patienten (Aficamten-Arm: 29,5 %; Metoprolol-Arm: 31,0 %) und zwei Drittel in die Kategorie der chronischen HOCM (Aficamten-Arm: 70,5 %; Metoprolol-Arm: 69,0 %). Beim Screening erhielten 78,4 % im Aficamten-Arm und 73,6 % der Patienten mit Metoprolol-Arm eine medikamentöse entsprechend des Standard of Care. Hierbei waren die Betablocker die häufigste Wirkstoffklasse (Aficamten-Arm: 72,7 %; Metoprolol-Arm: 67,8 %) gefolgt von CCB (Aficamten-Arm: 13,6 %; Metoprolol-Arm: 11,5 %). Bei 8,0 % bzw. 5,7 % der Patienten umfasste die Therapie mit Standard of Care eine Kombination aus einem Betablocker und einem CCB. 8,0 der Patienten im Aficamten-Arm und 12,6 % der Patienten im Metoprolol-Arm waren gänzlich therapienaiv bezüglich ihrer HOCM. Insgesamt 7 Patienten (Aficamten-Arm: 3 [3,4 %]; Metoprolol-Arm: 4 [4,6 %]) in der Studie MAPLE-HCM hatten bereits Mavacamten in ihrer Vortherapie (nicht in den 6 Monaten vor dem Screening) erhalten.

Zur kardiovaskulären medizinischen Vorgeschichte wurde eine koronare Herzerkrankung als am häufigsten für die Patienten berichtet (Aficamten-Arm: 10,2 %; Metoprolol-Arm: 11,4 %). Weiterhin wurde bei 9,1 % bzw. 12,6 % eine Vorgeschichte mit einer Synkope festgestellt. Vereinzelt (< 3 % der Patienten) war vor Studieneinschluss eine anhaltende Tachykardie oder ein Myokardinfarkt dokumentiert. 9,1 % bzw. 14,9 % der Patienten hatten bei Studieneinschluss bereits einen ICD implantiert und bei jeweils < 5% der Patienten wurde bereits eine chirurgische SRT (septale Myektomie oder Alkoholseptumablation) vorgenommen.

In der übrigen medizinischen Vorgeschichte waren die berichteten Komorbiditäten typische Erkrankungen einer Patientengruppe entsprechenden Alters: Hierzu zählen Hypertonie (Aficamten-Arm: 45,5 %; Metoprolol-Arm: 32,2 %), Hyperlipidämie (Aficamten-Arm: 26,1 %; Metoprolol-Arm: 26,4 %), Gastroösophageale Refluxerkrankungen (Aficamten-Arm: 10,2 %; Metoprolol-Arm: 21,8 %), Hypercholesterinämie (Aficamten-Arm: 12,5 %; Metoprolol-Arm: 9,2 %) und Dyslipidämie (Aficamten-Arm: 12,5 %; Placebo-Arm: 14,9 %).

Insgesamt entsprechen die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten denen einer Population mit symptomatischer HOCM, wie sie auch in der klinischen Praxis beobachtet wird.

Prüfung einer metaanalytischen Zusammenfassung der Schwesterstudien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Die beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM sind Teil des größten Phase-III-Studienprogramms eines CMI, das durch Cytokinetics verfolgt wird. Es handelt sich bei beiden Studien um hochwertige RCT, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten anhand einer Vielzahl an sowohl klinisch als auch patientenrelevanten Endpunkten untersucht wurde. Hinsichtlich der Patientencharakteristika, der Operationalisierung der erhobenen Endpunkte sowie im allgemeinen Design sind die Studien sehr ähnlich, was grundsätzlich die Prüfung einer metaanalytischen Zusammenfassung rechtfertigt.

Unterschiede zwischen SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM bestehen vor allem hinsichtlich des Studienkomparators bzw. der Hintergrundtherapie im Interventionsarm. In der Studie SEQUOIA-HCM war in beiden Studienarmen eine Hintergrundtherapie entsprechend der bei Studienstart gültigen Leitlinienempfehlung mit Betablockern und CCB erlaubt. Wie im Abschnitt zur Studie SEQUOIA-HCM beschrieben erhielten in beiden Studienarmen mehr als 60 % der Patienten einen Betablocker (Metoprolol oder Bisoprolol) und mehr als 25 % einen CCB als Hintergrundtherapie. Ca. 14,5 % der Patienten innerhalb der Studie erhielten keine Hintergrundtherapie, und damit ausschließlich Aficamten bzw. Placebo. In der Studie MAPLE-HCM hingegen wurde Aficamten als Monotherapie mit Metoprolol als Monotherapie verglichen. Nach dem Washout der Therapie nach SoC waren die Studienärzte dazu angehalten, eine weitere Therapie mit Betablockern oder CCB – abgesehen von der Studienmedikation – in den beiden Studienarmen zu vermeiden. Tatsächlich erhielt im Studienverlauf je Studienarm lediglich ein Patient den CCB Verapamil. Insgesamt lässt dieser Unterschied im Hinblick auf die genutzten Komparatoren eine metaanalytische Zusammenfassung als nicht sachgerecht erscheinen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt decken die Patientencharakteristika in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM die gesamte in der klinischen Praxis beobachtete Population mit symptomatischer HOCM von neu diagnostizierten bis chronisch und fortgeschritten erkrankten Patienten ab. Die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM stellen somit das größte und hinsichtlich des Patientenkollektivs diverseste und umfassendste Studienprogramm an RCTs in der Indikation HOCM dar.

Die Studien wurden jeweils überwiegend in einem westlich entwickelten Land durchgeführt. In der Studie SEQUOIA-HCM wurden zudem 11 Patienten in 7 verschiedenen Studienzentren in Deutschland behandelt.

Entsprechend der demographischen Patientencharakteristika, der Komorbiditäten und der in den gegebenen Begleitmedikation sind die Studienergebnisse der beiden Studien uneingeschränkt auf deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische, globale Phase-III-Studien. Die Patienten wurden während der Randomisierung mittels eines IWRS dem jeweiligen Studienarm zugewiesen. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer), da die CPET-Variante einen Einfluss auf die primären Endpunkte haben kann. Weiterhin wurden die Patienten in der Studie SEQUOIA-HCM entsprechend ihrer Begleitmedikation bei Screening (Betablocker: ja vs. nein) randomisiert, da auch Betablocker einen verzerrenden Effekt auf die Erhebung des primären Endpunktes nehmen können. In der Studie MAPLE-HCM hingegen wurde neben der CPET-Variante zusätzlich nach HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronische) stratifiziert. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit adäquat erfolgt. Die beiden Studie hatten ein doppelverblindetes Studiendesign: Patienten, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst, als alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft, wichtige Abweichungen vom Prüfplan festgestellt und die Datenbank geschlossen war.

Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse möglicherweise die Verblindung des Studienarztes und des Studienkoordinators gegenüber der Gruppenzuteilung (Aficamten vs. Kontrollarm) hätte gefährden können, führten nicht verblindete Studienmitarbeiter die TTE durch und werteten sie auch aus. Ein nicht verblindeter Sonograph im Studienzentrum führte die Echokardiogramme durch. Ein nicht verblindeter Kardiologe, der nicht der Studienarzt ist, wertete die Echokardiogramme aus, maß den LVOT-G, die LVEF und gab die TTE-Ergebnisse in das IWRS ein, damit die Dosistitrationen und -anpassungen vorgenommen werden konnten. In der Studie MAPLE-HCM wurden zudem der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz in Ruhe durch den nicht verblindeten Kardiologen gemessen und in das IWRS eingegeben. Alle Mitarbeiter der Einrichtung, einschließlich des nicht verblindeten Echokardiologen und der nicht verblindeten, benannten Person, waren hinsichtlich der Verdeckung der Gruppenzuteilung verblindet. Weder der nicht verblindete Echokardiologe noch der nicht verblindete Sonograph durften die TTE-Ergebnisse dem Rest des Studienteams offenlegen, außer im Falle eines kritischen Sicherheitsproblems (z. B. LVEF < 40 %).

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor.

Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufen. Bei den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM handelt es sich um doppelblinde RCT, die den Goldstandard in der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels darstellen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Kategorie	Endpunkt
Mortalität	Todesfälle
Morbidität	Klinisches Ansprechen • Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende • Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse • Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen ○ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen^a ○ Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ○ Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I • Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben
	Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C) • Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C • Anteil an Patienten mit großer oder sehr großer Verbesserung auf dem PGI-C • Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C
	Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L VAS) • Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben mittels EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS

Kategorie	Endpunkt
	Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET) • Maximalbelastung in Watt • Ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂-Steigung) • Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck) • VAT • OUES • Maximale Belastungszeit • Zeit bis zum Abbruch der CPET
	Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR^b) • LVEF • LVESV • LVEDV • LAVI • LVMI • Septumwanddicke (nur CMR) • Laterale Wanddicke (nur CMR) • Maximale Wanddicke des linken Ventrikels (nur CMR)
	Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende • NT-proBNP • Hs-cTnI
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ) • KCCQ-CSS • KCCQ-TSS • KCCQ-OSS • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-CSS, -TSS und -OSS
	Verbesserung der anginaassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (SAQ-7) • SAQ-7 Gesamt-Score • Anginafrequenz-Score • Physische-Limitationen-Score • Lebensqualität-Score • Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Verbesserung der vier oben genannten Scores des SAQ-7
Verträglichkeit	UE als Gesamtraten und aufgeschlüsselt nach SOC und PT • UE unabhängig vom Schweregrad • Schwere UE • SUE • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE

Kategorie	Endpunkt
	^a Responder waren definiert als Patienten, die entweder eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse bei Studienende erreichten ^b CMR-Untersuchungen wurden nur in der Studie SEQUOIA-HCM vorgenommen, sodass die mittels CMR erhobenen Endpunkte nur für diese Studie berichtet werden können. CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; 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; OSS: Overall Summary Score; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Terms nach MedDRA; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; VAT: Ventilatorische anaerobe Schwelle

4.3.1.3.1 Endpunkte aus RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität

4.3.1.3.1.1.1 Klinisches Ansprechen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Unter dem klinischen Ansprechen sind in der Studie SEQUOIA-HCM mehrere Endpunkte zusammengefasst. Eine detaillierte Beschreibung zur Erhebung der Endpunkt ist in Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2 zu finden. pVO₂ Die pVO₂ wurde in der Studie SEQUOIA-HCM im Rahmen des Screenings in bei Behandlungsende in Woche 24 erhoben. Die CPET wurde bis zur symptomlimitierten maximalen Belastung durchgeführt, wobei die Patienten ermutigt wurden, eine maximale Anstrengung mit einem Atemgasverhältnis von $\geq 1,05$ zu erreichen. Die Patienten sollten 24 Stunden vor dem CPET keine anstrengende körperliche Aktivität unternehmen, sich in den letzten 12 Stunden vorher gar nicht körperlich anstrengen und mindestens in den letzten 4 Stunden vor dem CPET fasten. Alle regelmäßig eingenommenen Medikamente sollten wie gewohnt genommen werden, mit Ausnahme von Medikamenten, die Schläfrigkeit verursachen, innerhalb von 8 Stunden vor dem CPET. Das Körpergewicht wurde direkt vor dem CPET bestimmt. Der CPET in Woche 24 fand zur gleichen Tageszeit wie der Ausgangstest statt. Dabei wurde ein ähnlicher zeitlicher Abstand zur letzten Einnahme von Betablockern und Prüfmedikation eingehalten. Wenn möglich, wurde der CPET 3–10 Stunden nach Einnahme eines Betablockers durchgeführt. Im Falle, dass während des CEPT lebensbedrohliche Befunde (z. B. gefährliche Herzrhythmusstörungen, frühe Ischämie, starker Blutdruckabfall) festgestellt wurden, wurde der Test sofort abgebrochen und der behandelnde Arzt informiert. Bei Test im Rahmen des Screening-Phase wurde der Patient in einem solchen Fall nicht in die Studie aufgenommen. Bei nicht-lebensbedrohlichen Ereignissen konnte der Test nach medizinischer Abklärung fortgesetzt werden. Der Endpunkt pVO₂ wird im Dossier als kontinuierliche Analyse mittels ANCOVA wie folgt dargestellt: • Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline LVOT-G Der LVOT-G wurde mittels TTE-Untersuchungen während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 durchgeführt. Wenn die TTE zur gleichen Zeit wie Blutabnahmen, Vitalzeichenmessungen und/oder EKGs geplant war, wurde mit folgender Reihenfolge vorgegangen: zuerst die Vitalzeichen, dann das EKG, anschließend die Blutabnahme und zuletzt die TTE. Die TTE wurde begonnen, nachdem

der Patient mindestens 10 Minuten in Rückenlage geruht hat. Es wurde jeweils eine TTE in Ruhe und eine TTE nach dem Ausüben des Valsalva-Manövers durchgeführt.

Ausgewertet und im Dossier dargestellt wird der Endpunkt als kontinuierliche Analyse mittels MMRM:

- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Zusätzlich wurde folgende binäre Analyse durchgeführt:

- Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

NYHA-Funktionsklasse

Die Beurteilung der NYHA-Funktionsklasse der Patienten erfolgte in den eingeschlossenen Studien durch den Studienarzt durch Befragung des Patienten anhand der folgenden Kriterien:

Klasse I: Patienten, die keine Einschränkungen ihrer physischen Aktivität erfahren. Ihre gewöhnliche physische Betätigung führt nicht zu übermäßiger Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse II: Die Patienten erfahren bereits leichte Einschränkungen ihrer physischen Aktivität. In Ruhe sind sie beschwerdefrei, eine gewöhnliche physische Belastung resultiert jedoch in Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse III: Patienten, die unter ausgeprägten Einschränkungen ihrer physischen Aktivität leiden. Sie sind in Ruhe noch beschwerdefrei, aber leiden bereits bei leichten Aktivitäten unter Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.

Klasse IV: Die Patienten leiden unter solch schweren Symptomen der Herzinsuffizienz, dass jegliche physische Aktivität nicht mehr ohne Unwohlsein ausgeübt werden kann. Die Symptome der Herzinsuffizienz sind bereits in Ruhe zu spüren und werden bei körperlicher Aktivität verstärkt.

Die NYHA-Funktionsklasse wurde in der Studie SEQUOIA-HCM während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 beurteilt.

Ausgewertet und im Dossier dargestellt wird der Endpunkt für die Studie SEQUOIA-HCM, als binäre Analyse:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Folgende **kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen** wurden als binäre Analysen ausgewertet:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf die pVO_2 als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
 - Responder waren wie folgt definiert:
 - Verbesserung der pVO_2 um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER
 - Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse

SRT-Eignung

Die Erhebung der Einzelkomponenten des Endpunkts SRT-Eignung wird in den jeweiligen Abschnitten oben beschrieben. Die SRT-Eignung war anhand der folgenden Kriterien definiert:

1. NYHA-Funktionsklasse III oder IV
2. LVOT-G in Ruhe oder post-Valsalva ≥ 50 mmHg

Ausgewertet und dargestellt wird der Endpunkt für die Studie SEQUOIA-HCM mittels ANCOVA:

- Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben

Die **ANCOVA-Modelle** für die Analysen der Studie SEQUOIA-HCM enthielten als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (CPET-Variante

Studie	Operationalisierung
	(Fahrradergometer vs. Laufband); Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein), den jeweiligen Baseline-Wert und das Körpergewicht (nicht in der Analyse der mittels CMR erhobenen Endpunkte). Für den Endpunkt “Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben” wurde nur die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor “Betablocker in der Begleitmedikation” als Kovariaten verwendet. Die <u>MMRM-Modelle</u> umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvsitedate, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvsitedate-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvsitedate-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Sowohl für die ANCOVA als auch die MMRM wurden LSMD-Effektschätzer mit 95-%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges’ g mit 95-%-KI ebenfalls bestimmt. <u>Binäre Analysen</u> wurden mittels CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95-%-KI und p-Werte analysiert. Alle Analysen mit Ausnahme des Endpunktes zur SRT-Eignung wurden auf der ITT-Population durchgeführt. In die Analyse zur SRT-Eignung gingen lediglich Patienten ein, die zu Studienbeginn die Kriterien für eine SRT erfüllt hatte.
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zum klinischen Ansprechen war für die Studie MAPLE-HCM identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle).
ANCOVA: Analysis of Covariance; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intention to treat; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SRT: Septumreduktionstherapie; SRT: Septumreduktionstherapie; TTE: transthorakale Echokardiographie	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Klinisches Ansprechen wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.1.1 Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt *Klinisches Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
142 9 (6,3)	1,83 (0,3)	140 10 (7,1)	0,12 (0,3)	1,71 [1,00; 2,42] < 0,0001	0,58 [0,33; 0,83]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, der Baseline-Wert und das Körpergewicht verwendet. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SE: Standardfehler					

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für die pVO₂, den primären Endpunkt der Studie, ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten im Vergleich zu Placebo (LSMD [95-%-KI]: 1,71 [1,99; 2,42]; p < 0,0001). Hierbei zeigte sich unter Aficamten eine Verbesserung der pVO₂ um 1,83 ml/kg/min (SE: 0,3) von Baseline bis zum Behandlungsende in Woche 24. Im Placebo-Arm hingegen fiel die Verbesserung mit 0,12 ml/kg/min (SE: 0,3) sehr klein aus.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten		Metoprolol		Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
88 5 (5,7)	1,01 (0,3)	87 5 (5,7)	-1,27 (0,4)	2,28 [1,41; 3,16] < 0,0001	0,82 [0,48; 1,16]

^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, der Baseline-Wert und das Körpergewicht verwendet.

Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt.

ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; SE: Standardfehler

In der Studie MAPLE-HCM ergab sich für die pVO₂, den primären Endpunkt der Studie, ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten im Vergleich zu Metoprolol (LSMD [95-%-KI]: 2,28 [1,41; 3,16]; p < 0,0001). Hierbei zeigte sich unter Aficamten eine Verbesserung der pVO₂ um 1,01 ml/kg/min (SE: 0,3) von Baseline bis zum Behandlungsende in Woche 24. Im Metoprolol-Arm hingegen konnte eine Verschlechterung um -1,27 ml/kg/min (SE: 0,4) beobachtet werden.

4.3.1.3.1.1.2 LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE**Studie SEQUOIA-HCM**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LVOT-G, kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
LVOT-G post-Valsalva							
142	137	-48,00 (2,4)	140	134	2,21 (2,4)	-50,21 [-56,89; -43,53] < 0,0001	-1,78 [-2,06; -1,50]
LVOT-G in Ruhe							
142	137	-35,67 (2,1)	140	134	4,11 (2,1)	-39,78 [-45,65; -33,90] < 0,0001	-1,61 [-1,88; -1,33]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; m: Anzahl imputierter Patienten; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler							

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
70/142 (49,3)	5/140 (3,6)	13,69 [5,71; 32,79] < 0,0001	25,15 [9,76; 64,83] < 0,0001	0,46 [0,37; 0,55] < 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflustrakt; m: Anzahl imputierter Patienten; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für die Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G, sowohl post-Valsalva (LSMD [95%-KI]: -50,21 [-56,89; -43,53]; $p < 0,0001$) als auch in Ruhe (LSMD [95%-KI]: -39,78 [-45,65; -33,90]; $p < 0,0001$), ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten im Vergleich zu Placebo. Hierbei zeigte sich unter Aficamten eine Reduktion des LVOT-G post-Valsalva um 48,00 mmHg (SE: 2,4) und des LVOT-G in Ruhe um 35,67 mmHg (SE: 2,1) von Baseline bis zum Behandlungsende in Woche 24. Im Placebo-Arm hingegen war keine Reduktion der beiden Varianten des LVOT-G beobachtbar. Der LVOT-G post-Valsalva erhöhte sich um 2,21 mmHg (SE: 2,1) und der LVOT-G in Ruhe um 4,11 mmHg (SE: 2,1). Weiterhin erreichten unter Therapie mit Aficamten statistisch signifikant mehr Patienten einen post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg als im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 13,69 [5,71; 32,79]; $p < 0,0001$).

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LVOT-G – Studie MAPLE-HCM

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
LVOT-G post-Valsalva							
88	83	-40,51 (3,1)	86	85	-5,64 (3,1)	-34,87 [-43,36; -26,38] < 0,0001	-1,21 [-1,54; -0,88]
LVOT-G in Ruhe							
88	87	-29,90 (2,5)	87	86	-0,19 (2,5)	-29,71 [-36,40; -23,02] < 0,0001	-1,29 [-1,62; -0,96]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; m: Anzahl imputierter Patienten; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler							

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
49/88 (55,7) 1/88 (1,1)	15/87 (17,2) 0/87 (0,0)	3,23 [1,96; 5,31] < 0,0001	6,07 [3,01; 12,25] < 0,0001	0,38 [0,25; 0,52] < 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflustrakt; m: Anzahl imputierter Patienten; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie MAPLE-HCM ergab sich für die Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G, sowohl post-Valsalva (LSMD [95%-KI]: -34,87 [-43,36; -26,38]; $p < 0,0001$) als auch in Ruhe (LSMD [95%-KI]: -29,71 [-36,40; -23,02]; $p < 0,0001$), ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten im Vergleich zu Metoprolol. Hierbei zeigte sich unter Aficamten eine Reduktion des LVOT-G post-Valsalva um 40,51 mmHg (SE: 3,1) und des LVOT-G in Ruhe um 29,90 mmHg (SE: 2,5) von Baseline bis zum Behandlungsende in Woche 24. Im Metoprolol-Arm hingegen war nur eine leichte Reduktion der beiden Varianten des LVOT-G beobachtbar. Der LVOT-G post-Valsalva war um 5,64 mmHg (SE: 3,1) und der LVOT-G in Ruhe um 0,19 mmHg (SE: 2,5) reduziert. Weiterhin erreichten unter Therapie mit Aficamten statistisch signifikant mehr Patienten einen post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg als im Metoprolol-Arm (RR [95%-KI]: 3,23 [1,96; 5,31]; $p < 0,0001$).

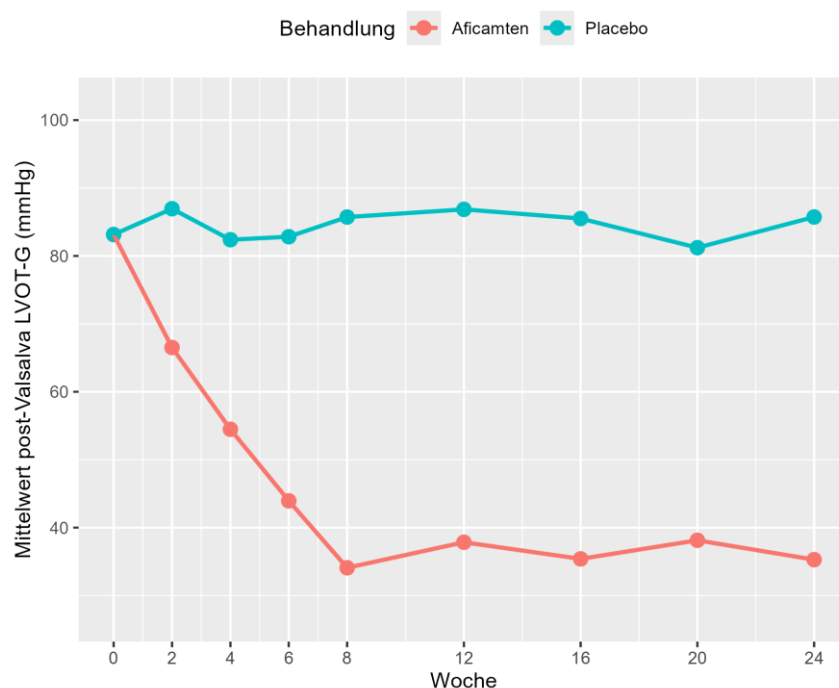


Abbildung 4-3: Entwicklung des Mittelwerts des post-Valsalva LVOT-G im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

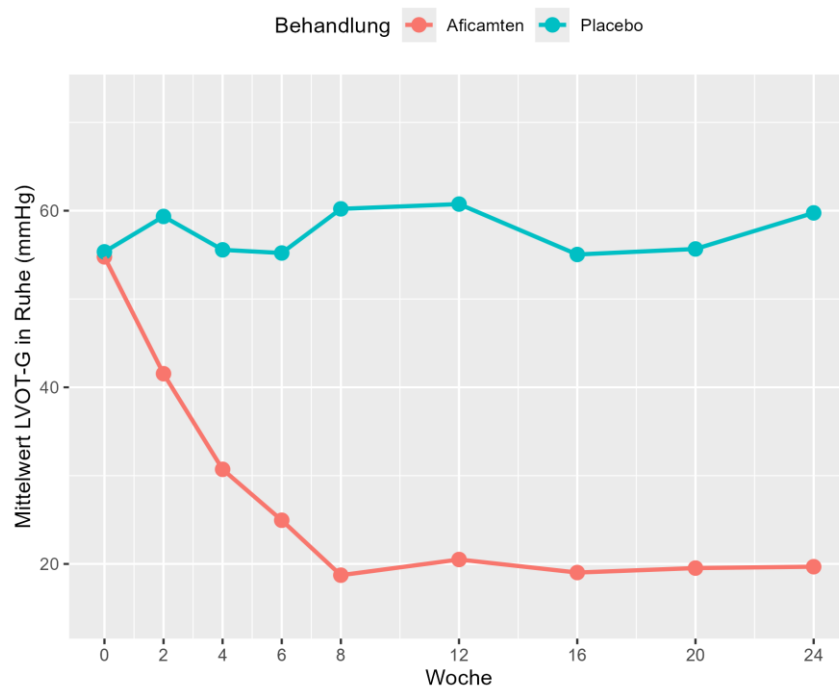


Abbildung 4-4: Entwicklung des Mittelwerts des LVOT-G in Ruhe im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

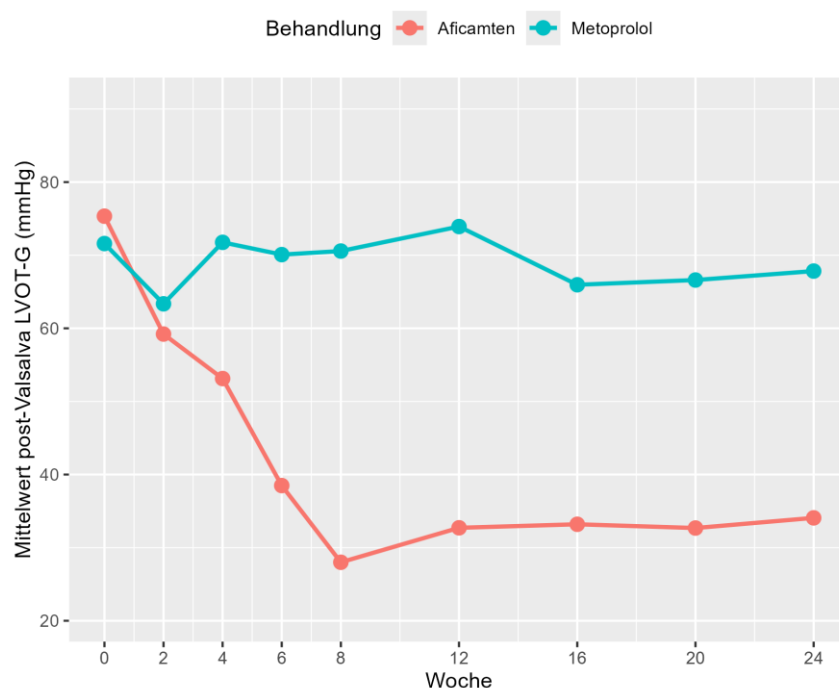


Abbildung 4-5: Entwicklung des Mittelwerts des post-Valsalva LVOT-G im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

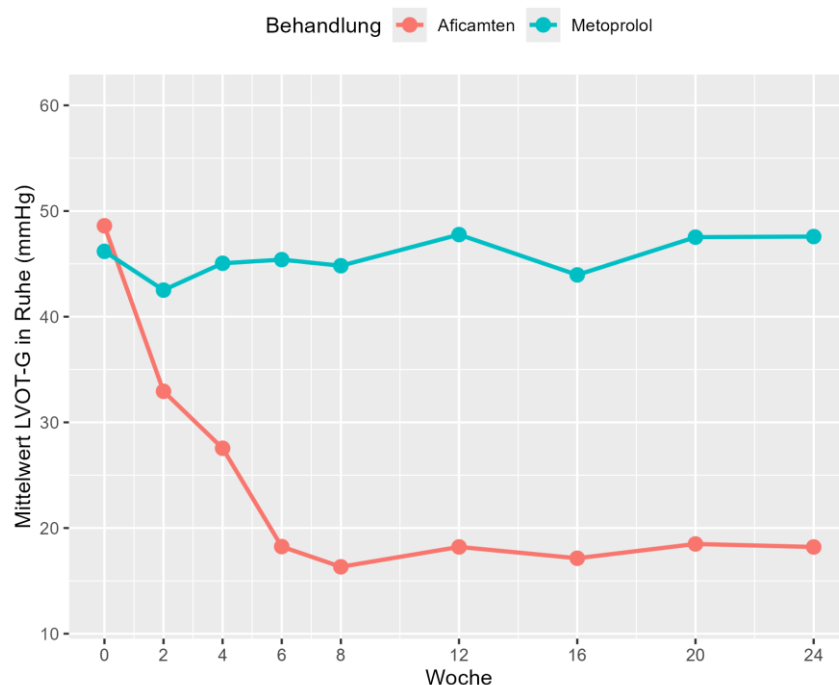


Abbildung 4-6: Entwicklung des Mittelwerts des LVOT-G in Ruhe im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

4.3.1.3.1.1.3 NYHA-Funktionsklasse

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
83/142 (58,5) 3/142 (2,1)	34/140 (24,3) 3/140 (2,1)	2,41 [1,75; 3,33] < 0,0001	4,42 [2,65; 7,37] < 0,0001	0,34 [0,23; 0,45] < 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für Aficamten im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in Bezug auf Krankheitsschwere, die Symptomatik und funktionelle Einschränkung der Herzinsuffizienz, erhoben als NYHA-Funktionsklasse (RR [95-%-KI] = 2,41 [1,75; 3,33]; $p < 0,0001$). Im Aficamten-Arm konnten 58,5 % der Patienten bei Behandlungsende in Woche 24 eine Verbesserung um mindestens 1 NYHA-Funktionsklasse erreichen. Im Placebo-Arm erreichten dies lediglich 24,3 % der Patienten.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert^a	OR [95-%-KI] p-Wert^b	RD [95-%-KI] p-Wert^a
45/88 (51,1) 1/88 (1,1)	23/87 (26,4) 1/87 (1,1)	1,93 [1,29; 2,88] 0,0014	2,92 [1,55; 5,53] 0,0009	0,25 [0,11; 0,39] 0,0005
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie MAPLE-HCM ergab sich für Aficamten im Vergleich zu Metoprolol ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in Bezug auf Krankheitsschwere, die Symptomatik und funktionelle Einschränkung der Herzinsuffizienz, erhoben als NYHA-Funktionsklasse (RR [95-%-KI] = 1,93 [1,29; 2,88]; p = 0,0014). Im Aficamten-Arm konnten 51,1 % der Patienten bei Behandlungsende in Woche 24 eine Verbesserung um mindestens 1 NYHA-Funktionsklasse erreichen. Im Placebo-Arm erreichten dies lediglich 26,4 % der Patienten.

4.3.1.3.1.1.4 Kombinierte Endpunkte zum klinischen Ansprechen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO ₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
60/142 (42,3)	19/140 (13,6)	3,09 [1,96; 4,89] < 0,0001	4,70 [2,61; 8,48] < 0,0001	0,29 [0,19; 0,39] < 0,0001
^a Responder waren definiert als Patienten, die 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 erreichten. ^b RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für das klinische Ansprechen in Bezug auf die körperlicher Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO₂) und die NYHA-Funktionsklasse ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Placebo (RR [95-%-KI]: 3,09 [1,96; 4,89]; $p < 0,0001$). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 60 Patienten (42,3 %) den kombinierten Endpunkt aus einer Verbesserung der pVO₂ ($\geq 1,5$ ml/kg/min) und einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (≥ 1) ODER eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse. Im Placebo-Arm konnten lediglich 19 von insgesamt 140 Patienten eine solche Verbesserung erreichen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
63/142 (44,4)	2/140 (1,4)	31,22 [7,80; 124,92] < 0,0001	58,15 [13,53; 249,94] < 0,0001	0,43 [0,35; 0,51] < 0,0001
Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
55/142 (38,7)	1/140 (0,7)	55,33 [7,67; 399,38] 0,0001	97,59 [12,59; 756,82] < 0,0001	0,38 [0,30; 0,46] < 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für das klinische Ansprechen in Bezug auf die LVOTO (LVOT-G post-Valsalva und in Ruhe) und die Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um ≥ 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Placebo (RR [95-%-KI]: 31,22 [7,80; 124,92]; $p < 0,0001$). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 63 Patienten (44,4 %) den kombinierten Endpunkt aus einem reduziertem LVOTO (LVOT-G in Ruhe < 30 mmHg und post-Valsalva: < 50 mmHg) und einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (≥ 1). Im Placebo-Arm konnten lediglich 2 von insgesamt 140 Patienten eine solche Verbesserung erreichen. Für den kombinierten Endpunkt aus reduzierter LVOTO und der NYHA-Funktionsklasse I zu Studienende zeigte Aficamten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil (RR [95-%-KI]: 55,33 [7,67; 399,38]; $p = 0,0001$). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 55 Patienten (38,7 %) den kombinierten Endpunkt aus einem reduziertem LVOTO (LVOT-G in Ruhe < 30 mmHg und

post-Valsalva: < 50 mmHg) und der NYHA-Funktionsklasse I. Im Placebo-Arm konnte lediglich einer von insgesamt 140 Patienten diesen Endpunkt erreichen.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO ₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
22/88 (25,0)	4/87 (4,6)	5,39 [1,95; 14,92] 0,0012	6,74 [2,23; 20,36] 0,0002	0,20 [0,10; 0,30] 0,0001
^a Responder waren definiert als Patienten, die 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 erreichten. ^b RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie MAPLE-HCM ergab sich für das klinische Ansprechen in Bezug auf die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit (pVO₂) und die NYHA-Funktionsklasse ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Metoprolol (RR [95%-KI]: 5,39 [1,95; 14,92]; p = 0,0012). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 22 Patienten (25,8 %) den kombinierten Endpunkt aus einer Verbesserung der pVO₂ ($\geq 1,5$ ml/kg/min) und einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (≥ 1) ODER eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse. Im Metoprolol-Arm konnten lediglich 4 von insgesamt 87 Patienten (4,6 %) eine solche Verbesserung erreichen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM

Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
35/88 (39,8)	7/87 (8,0)	4,89 [2,32; 10,33] < 0,0001	7,80 [3,15; 19,34] < 0,0001	0,32 [0,20; 0,43] < 0,0001
Anteil an Patienten mit einem LVOT-G in Ruhe von < 30 mmHg, einem post-Valsalva LVOT-G < 50 mmHg und der NYHA-Funktionsklasse I zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
27/88 (30,7)	4/87 (4,6)	6,60 [2,41; 18,05] 0,0002	8,97 [2,96; 27,18] < 0,0001	0,26 [0,15; 0,37] < 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In der Studie MAPLE-HCM ergab sich für das klinische Ansprechen in Bezug auf die LVOTO (LVOT-G post-Valsalva und in Ruhe) und die Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um ≥ 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Metoprolol (RR [95-%-KI]: 4,89 [2,32; 10,33]; $p < 0,0001$). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 35 Patienten (39,8 %) den kombinierten Endpunkt aus einem reduziertem LVOTO (LVOT-G in Ruhe < 30 mmHg und post-Valsalva: < 50 mmHg) und einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (≥ 1). Im Metoprolol-Arm konnten lediglich 7 von insgesamt 87 Patienten eine solche Verbesserung erreichen. Für den kombinierten Endpunkt aus reduzierter LVOTO und der NYHA-Funktionsklasse I zu Studienende zeigte Aficamten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil (RR [95-%-KI]: 6,60 [2,41; 18,05]; $p = 0,0002$). Im Aficamten-Arm erreichten zu Studienende 27 Patienten (30,7 %) den kombinierten Endpunkt aus einem reduziertem LVOTO (LVOT-G in Ruhe < 30 mmHg und post-Valsalva: < 50 mmHg) und der

NYHA-Funktionsklasse I. Im Metoprolol-Arm konnten lediglich 4 von insgesamt 87 Patienten diesen Endpunkt erreichen.

4.3.1.3.1.1.5 SRT-Eignung

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SRT-Eignung – Studie SEQUOIA-HCM

Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben					
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	LSM (SE) ^a	N	LSM (SE) ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
32	35,28 (7,9)	29	113,36 (8,1)	-78,07 [-99,80; -56,34] < 0,0001	-1,82 [-2,42; -1,23]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor 'Betablocker in der Begleitmedikation' verwendet. ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler; SRT: Septum-reduktionstherapie					

In der Studie SEQUOIA-HCM wurde unter Behandlung mit Aficamten der Zeitraum, in dem die Patienten während der Studie die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben, statistisch signifikant verkürzt (LSMD [95-%-KI]: -78,07 [-99,80; -56,34] $p < 0,0001$). Bei Patienten im Aficamten, die zu Baseline die Kriterien für eine SRT erfüllt haben, war der LVOT-G derart rasch reduziert und die Symptomatik entsprechend der NYHA-Funktionsklasse derart schnell verbessert, dass sie im Mittel bereits nach 35,28 Tagen (SE: 7,9) nicht mehr die Kriterien für eine SRT erfüllten. Im Placebo-Arm erfüllten entsprechende Patienten im Mittel noch 113,36 Tage (SE: 8,1) die Kriterien für eine SRT.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SRT-Eignung – Studie MAPLE-HCM

Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben					
Aficamten		Metoprolol		Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	LSM (SE) ^a	N	LSM (SE) ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
20	43,10 (13,6)	23	70,34 (11,8)	-27,24 [-61,71; 7,22] 0,1180	-0,49 [-1,09; 0,12]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor 'Betablocker in der Begleitmedikation' verwendet. ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler; SRT: Septum-reduktionstherapie					

In der Studie MAPLE-HCM wurde unter Behandlung mit Aficamten der Zeitraum, in dem die Patienten während der Studie die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben, verkürzt. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant.

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.1.2 Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Der PGI-C ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der allgemeinen Symptomatik des Patienten anhand einer einzelnen Frage zur Veränderung während der Behandlung. Die Antwortmöglichkeiten umfassen: „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“, „Leicht verbessert“, „Keine Veränderung“, „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“ Der PGI-C wurde in der Studie SEQUOIA-HCM zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Der PGI-C wurde mittels der folgenden binären Analysen ausgewertet und im Dossier dargestellt: - Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende - Jegliche Verbesserung entspricht hier den Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ oder „Leicht verbessert“ - Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende (entspricht Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ - Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende (entspricht Antwortmöglichkeiten „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“) Die binären Analysen wurden mittels CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95%-KI und p-Werte analysiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.2
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zur Allgemeine Symptomatik (PGI-C) war für die Studie MAPLE-HCM identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle)
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) wurden anhand des FAS vorgenommen. Für den PGI-C waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 95 %; MAPLE-HCM: > 97 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-41). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des PGI-C in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
SEQUOIA-HCM		
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Woche 24	139 (97,9)	137 (97,9)

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
SEQUOIA-HCM		
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
MAPLE-HCM		
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Woche 24	87 (98,9)	85 (97,7)
PGI-C: Patient Global Impression of Change; N: Anzahl Patienten in der ITT Population; n: Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum Erhebungszeitpunkt		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^c				
113/142 (79,6) 3/142 (2,1)	69/140 (49,3) 3/140 (2,1)	1,61 [1,34; 1,95] < 0,0001	3,99 [2,36; 6,74] < 0,0001	0,30 [0,20; 0,41] < 0,0001
Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^d				
78/142 (54,9) 3/142 (2,1)	36/140 (25,7) 3/140 (2,1)	2,14 [1,55; 2,94] < 0,0001	3,50 [2,12; 5,78] < 0,0001	0,29 [0,18; 0,40] < 0,0001

Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^c				
3/142 (2,1) 3/142 (2,1)	16/140 (11,4) 3/140 (2,1)	0,19 [0,06; 0,63] 0,0064	0,17 [0,05; 0,59] 0,0020	-0,09 [-0,15; -0,04] 0,0016
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c Jegliche Verbesserung entspricht den Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ oder „Leicht verbessert“ ^d Starke Verbesserung den entspricht Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ ^e Starke Verschlechterung den entspricht Antwortmöglichkeiten „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“ Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich der Verbesserung der allgemeinen Symptomatik erhoben mittels des PGI-C lag in der Studie SEQUOIA-HCM unabhängig vom Responsekriterium ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Placebo vor. Für den Anteil an Patienten, die jegliche Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende zeigten, betrug das RR [95-%-KI] 1,61 [1,34; 1,95] und der p-Wert war $< 0,0001$. Für den Anteil an Patienten, die eine mindestens starke Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende zeigten, betrug das RR [95-%-KI] 2,14 [1,55; 2,94] und der p-Wert war $< 0,0001$. Auch bezüglich einer möglichen Verschlechterung der Symptomatik zeigte Aficamten Vorteile gegenüber Placebo. Der Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende war im Aficamten-Arm signifikant niedriger (RR [95-%-KI] 0,19 [0,06; 0,63] $p < 0,0064$). Lediglich bei drei Patienten (2,1 %) wurde eine Verschlechterung in der Analyse als Ereignis gewertet. Es handelt sich jedoch um drei als Non-Responder imputierte Patienten, für die zu Woche 24 keine Daten vorlagen. Im Placebo-Arm hingegen erfuhr 16 Patienten (11,4 %) eine Verschlechterung.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MAPLE-HCM

Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^c				
77/88 (87,5) 1/88 (1,1)	46/87 (52,9) 2/87 (2,3)	1,66 [1,34; 2,05] < 0,0001	6,29 [2,93; 13,50] < 0,0001	0,35 [0,22; 0,47] < 0,0001
Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^d				
51/88 (58,0) 1/88 (1,1)	20/87 (23,0) 2/87 (2,3)	2,52 [1,65; 3,85] < 0,0001	4,72 [2,44; 9,15] < 0,0001	0,35 [0,21; 0,49] < 0,0001
Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende^e				
1/88 (1,1) 1/88 (1,1)	15/87 (17,2) 2/87 (2,3)	0,07 [0,01; 0,50] 0,0086	0,07 [0,01; 0,47] 0,0002	-0,16 [-0,24; -0,08] 0,0001
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c Jegliche Verbesserung entspricht den Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ oder „Leicht verbessert“ ^d Starke Verbesserung den entspricht Antwortmöglichkeiten „Sehr stark verbessert“, „Stark verbessert“ ^e Starke Verbesserung den entspricht Antwortmöglichkeiten „Leicht verschlechtert“, „Stark verschlechtert“, „Sehr stark verschlechtert“ Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich der Verbesserung der allgemeinen Symptomatik erhoben mittels des PGI-C lag in der Studie MAPLE-HCM unabhängig vom Responsekriterium ein statistisch signifikanter Vorteil für Aficamten gegenüber Metoprolol vor. Für den Anteil an Patienten, die jegliche

Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende zeigten, betrug das RR [95%-KI] 1,66 [1,34; 2,05] und der p-Wert war $< 0,0001$. Für den Anteil an Patienten, die eine mindestens starke Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende zeigten, betrug das RR [95%-KI] 2,52 [1,65; 3,85] und der p-Wert war $< 0,0001$). Auch bezüglich einer möglichen Verschlechterung der Symptomatik zeigte Aficamten Vorteile gegenüber Metoprolol. Der Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende war im Aficamten-Arm signifikant niedriger (RR [95%-KI] 0,07 [0,01; 0,50]; $p = 0,0086$). Lediglich bei 1 Patienten (1,1 %) wurde eine Verschlechterung in der Analyse als Ereignis gewertet. Es handelt sich jedoch um einen als Non-Responder imputierten Patienten, für den zu Woche 24 keine Daten vorlagen. Im Placebo-Arm hingegen erfuhr 15 Patienten (17,2 %) eine Verschlechterung.

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die EQ-5D-5L VAS ist ein Fragebogen, mit dem Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0–100 bewerten. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. In der Studie SEQUOIA-HCM die EQ-5D-5L VAS an Tag 1 und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 erhoben.

Studie	Operationalisierung
	Für die Studien SEQUOIA-HCM, wurden die Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS als kontinuierliche Analysen mittels MMRM ausgewertet und im Dossier dargestellt: • Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Zusätzlich wurde eine Responderanalyse mit einer MID von 15 % ausgewertet und im Dossier dargestellt: • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Das <u>MMRM-Modell</u> umfasste als Faktoren den Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für das MMRM wurden LSMD-Effektschätzer mit 95-%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95-%-KI ebenfalls bestimmt. <u>Binäre Analysen</u> wurden mittels CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95-%-KI und p-Werte analysiert. Alle Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.2
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zum Allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) war für die Studie MAPLE-HCM mit Ausnahme eines Erhebungszeitpunktes identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle). In der Studie MAPLE-HCM wurde die EQ-5D-5L VAS zusätzlich im Rahmen des Screenings erhoben.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; ITT: Intention to treat; VAS: Visuelle Analog-skala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wurden anhand des FAS vorgenommen. Für die EQ-5D-5L VAS waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 95 %; MAPLE-HCM: > 97 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-46). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der EQ-5D-5L VAS in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
SEQUOIA-HCM		
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Baseline	142 (100)	140 (100)
Woche 2	136 (95,8)	135 (96,4)
Woche 4	138 (97,2)	135 (96,4)

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
Woche 6	138 (97,2)	135 (96,4)
Woche 8	140 (98,6)	134 (95,7)
Woche 12	139 (97,9)	137 (97,9)
Woche 16	136 (95,8)	136 (97,1)
Woche 20	137 (96,5)	136 (97,1)
Woche 24	138 (97,2)	137 (97,9)
MAPLE-HCM		
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Baseline	88 (100,0)	87 (100,0)
Woche 2	88 (100,0)	87 (100,0)
Woche 4	88 (100,0)	86 (98,9)
Woche 6	86 (97,7)	87 (100,0)
Woche 8	87 (98,9)	85 (97,8)
Woche 12	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 16	86 (97,7)	86 (98,9)
Woche 20	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 24	87 (98,9)	85 (97,8)
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; N: Anzahl Patienten in der ITT Population; n: Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum Erhebungszeitpunkt; VAS: Visuelle Analogskala		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analyse – Studie SEQUOIA-HCM

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
142	138	10,61 (1,0)	140	137	5,76 (1,0)	4,85 [1,95; 7,74] 0,0011	0,39 [0,16; 0,63]

^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Bezüglich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS zeigte Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (LSMD [95%-KI]: 4,85 [1,95; 7,74]; p = 0,0011).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^b	OR [95-%-KI] p-Wert ^c	RD [95-%-KI] p-Wert ^b
47/142 (33,1) 4/142 (2,8)	37/140 (26,4) 3/140 (2,1)	1,26 [0,87; 1,81] 0,2209	1,38 [0,83; 2,30] 0,2184	0,07 [-0,04; 0,17] 0,2193
^a Eine klinisch relevante Veränderung war definiert als eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-5L VAS (entspricht 15 Punkten auf der 0–100-Skala) ^b RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich des Anteils an Patienten mit einer klinischen relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS zeigte Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (RR [95-%-KI]: 1,26 [0,87; 1,81]; p = 0,2209).

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analyse – Studie MAPLE-HCM

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
88	87	10,02 (1,3)	87	85	7,32 (1,3)	2,70 [-0,87; 6,27] 0,1370	0,22 [-0,08; 0,52]

^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Bezüglich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS ergab sich in der Studie MAPLE-HCM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^b	OR [95-%-KI] p-Wert ^c	RD [95-%-KI] p-Wert ^b
26/88 (29,5) 1/88 (1,1)	18/87 (20,7) 2/87 (2,3)	1,43 [0,85; 2,43] 0,1816	1,61 [0,81; 3,20] 0,1787	0,09 [-0,04; 0,22] 0,1744
^a Eine klinisch relevante Veränderung war definiert als eine Verbesserung um 15 % der Skalen-spannweite der EQ-5D-5L VAS (entspricht 15 Punkten auf der 0–100-Skala) ^b RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich des Anteils an Patienten mit einer klinischen relevanten Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS zeigte Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo (RR [95-%-KI]: 1,43 [0,85; 2,43]; p = 0,1816).

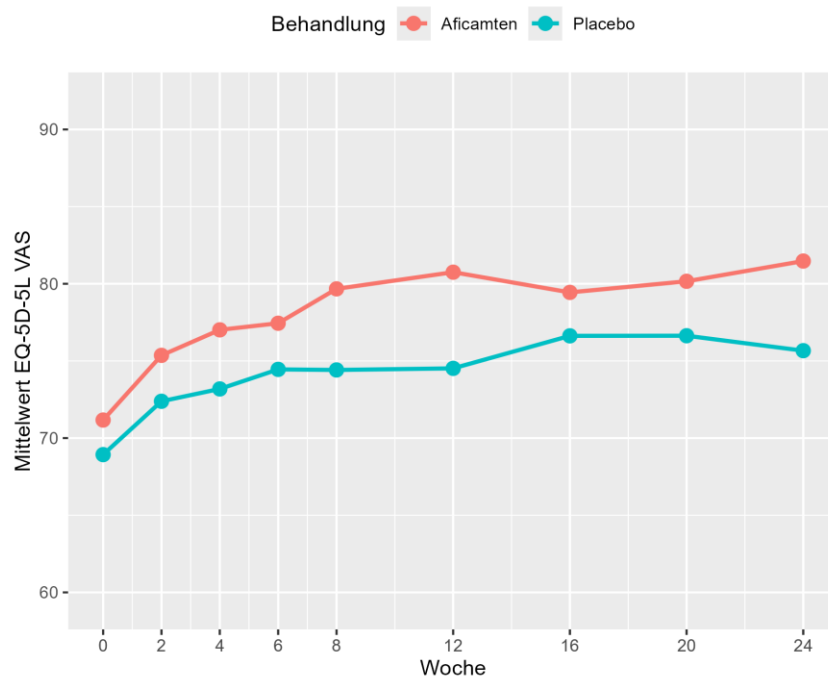


Abbildung 4-7: Veränderung des Mittelwerts der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

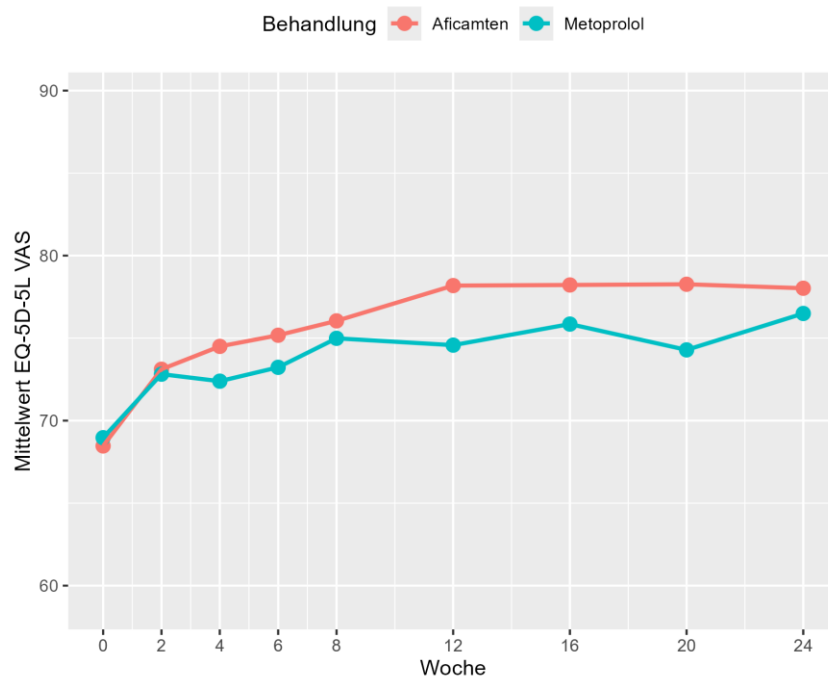


Abbildung 4-8: Veränderung des Mittelwerts der EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.4 Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität

4.3.1.3.1.4.1 Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die folgenden mittels CPET erhobenen Endpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende als kontinuierliche Analysen mittels ANCOVA ausgewertet und dargestellt: • Maximalbelastung in Watt • Ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂-Steigung) • Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck) • VAT • OUES • Maximale Belastungszeit Die maximale Belastungszeit ist hierbei operationalisiert als die Dauer zwischen dem Beginn und dem regulären Ende des CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund von vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome operationalisiert. Zusätzlich wurde folgende Ereigniszeitanalyse zur maximalen Belastungszeit ausgewertet und im Dossier dargestellt: • Zeit bis zum Abbruch der CPET bei Behandlungsende Die <u>ANCOVA-Modelle</u> für die Analysen der Studie SEQUOIA-HCM enthielten als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband); Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein), den jeweiligen Baseline-Wert und das Körpergewicht (nicht in der Analyse der mittels CMR erhobenen Endpunkte). Für den Endpunkt "Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben" wurde nur die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor "Betablocker in der Begleitmedikation" als Kovariaten verwendet. LSMD-Effektschätzer mit 95-%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95-%-KI wurden ebenfalls bestimmt. Die <u>Ereigniszeitanalyse</u> wurde mittels Cox-Regression mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-Wert und den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung ausgewertet. Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zusätzlich wird als Effektschätzer das HR mit 95-%-KI und p-Wert dargestellt. Zur Visualisierung der Ereigniswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Weitere Details zur Durchführung des CPET und zur statistischen Methodik finden sich in den Abschnitten 4.2.5.2.2.1.2 bzw. 4.2.5.2.3.2.
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET war für die Studie MAPLE-HCM identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle)
ANCOVA: Analysis of Covariance; CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; VAT: Ventilatorische anaerobe Schwelle	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung zum Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Verbesserung der Maximalbelastung in Watt zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 8 (5,6)	13,03 (2,3)	140 11 (7,9)	1,58 (2,3)	11,45 [5,20; 17,71] 0,0003	0,45 [0,20; 0,71]
Verbesserung der ventilatorische Effizienz (VE/VCO₂ Steigung) zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 7 (4,9)	-2,20 (0,3)	140 10 (7,1)	0,02 (0,4)	-2,21 [-3,18; -1,25] < 0,0001	-0,58 [-0,84; -0,32]
Verbesserung der Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck) zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 9 (6,3)	530,67 (74,5)	140 15 (10,7)	-58,29 (75,7)	588,96 [383,04; 794,87] < 0,0001	0,70 [0,45; 0,95]
Verbesserung der VAT zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 9 (6,3)	58,23 (9,6)	140 11 (7,9)	-2,13 (9,6)	60,36 [34,04; 86,69] < 0,0001	0,57 [0,31; 0,82]

Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Verbesserung der OUES zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 7 (4,9)	142,55 (22,5)	140 10 (7,1)	-12,48 (22,9)	155,04 [93,19; 216,89] < 0,0001	0,61 [0,36; 0,85]
Verbesserung der maximalen Belastungszeit zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
142 20 (14,1)	1,04 (0,2)	140 18 (12,9)	0,17 (0,2)	0,88 [0,31; 1,44] 0,0023	0,43 [0,15; 0,71]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, der Baseline-Wert und das Körpergewicht verwendet. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; SE: Standardfehler; VAT: Ventilatorische anaerobe Schwelle					

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse – Studie SEQUOIA-HCM

Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende				
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95-%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95-%-KI] ^a	HR [95-%-KI] p-Wert ^b
122/142 (85,9)	11,82 [11,08; 12,87]	122/140 (87,1)	11,72 [10,85; 12,60]	0,68 [0,52; 0,90] 0,0058
^a Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet ^b Hazard-Ratio und p-Wert wurden mittels stratifizierter Cox-Regression berechnet.				

Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende				
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind				

In allen ergänzend erhobenen Wirksamkeitsendpunkten zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, konnte Aficamten in der Studie SEQUOIA-HCM statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo zeigen.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM

Aficamten		Metoprolol		Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Verbesserung der Maximalbelastung in Watt zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 6 (6,8)	6,72 (2,1)	87 5 (5,7)	-1,31 (2,2)	8,03 [2,51; 13,56] 0,0043	0,46 [0,14; 0,79]
Verbesserung der ventilatorische Effizienz (VE/VCO ₂ Steigung) zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 5 (5,7)	-2,66 (0,5)	87 5 (5,7)	0,19 (0,5)	-2,85 [-4,16; -1,53] < 0,0001	-0,68 [-1,00; -0,35]

Aficamten		Metoprolol		Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Verbesserung der Kreislaufleistung (VO₂ × systolischer Blutdruck) zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 5 (5,7)	326,52 (96,1)	87 6 (6,9)	-501,91 (99,6)	828,43 [572,44; 1084,42] < 0,0001	1,00 [0,67; 1,33]
Verbesserung der VAT zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 5 (5,7)	26,89 (13,8)	87 6 (6,9)	-47,71 (14,3)	74,61 [37,93; 111,28] 0,0001	0,64 [0,32; 0,96]
Verbesserung der OUES zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 5 (5,7)	110,39 (29,3)	87 5 (5,7)	-88,47 (29,9)	198,86 [121,10; 276,61] < 0,0001	0,79 [0,47; 1,11]
Verbesserung der maximalen Belastungszeit zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
88 9 (10,2)	0,49 (0,2)	87 9 (10,3)	-0,07 (0,2)	0,55 [0,06; 1,04] 0,0271	0,39 [0,04; 0,74]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, der Baseline-Wert und das Körpergewicht verwendet. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; SE: Standardfehler; VAT: Ventilatorische anaerobe Schwelle					

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ereigniszeitanalyse – Studie MAPLE-HCM

Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende				
Aficamten		Metoprolol		Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
79/88 (89,8)	12,25 [11,00; 13,52]	78/87 (89,7)	12,00 [10,50; 12,62]	0,70 [0,49; 1,00] 0,0475
^a Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. ^b Hazard-Ratio und p-Wert wurden mittels stratifizierter Cox-Regression berechnet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind				

In allen ergänzend erhobenen Wirksamkeitsendpunkten zur körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben mittels CPET, konnte Aficamten in der Studie MAPLE-HCM statistisch signifikante Vorteile gegenüber Metoprolol zeigen.

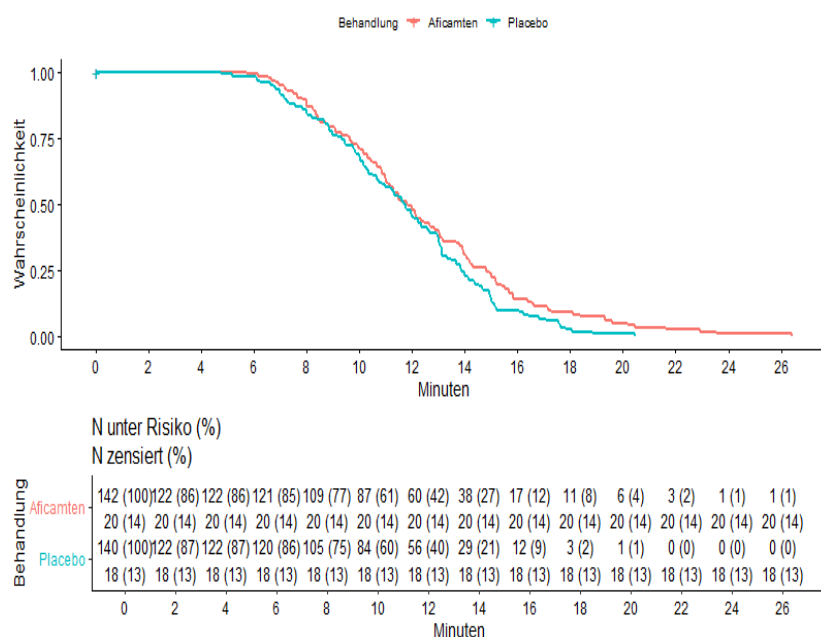


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch des CPET bei Behandlungsende in Woche 24 – Studie SEQUOIA-HCM

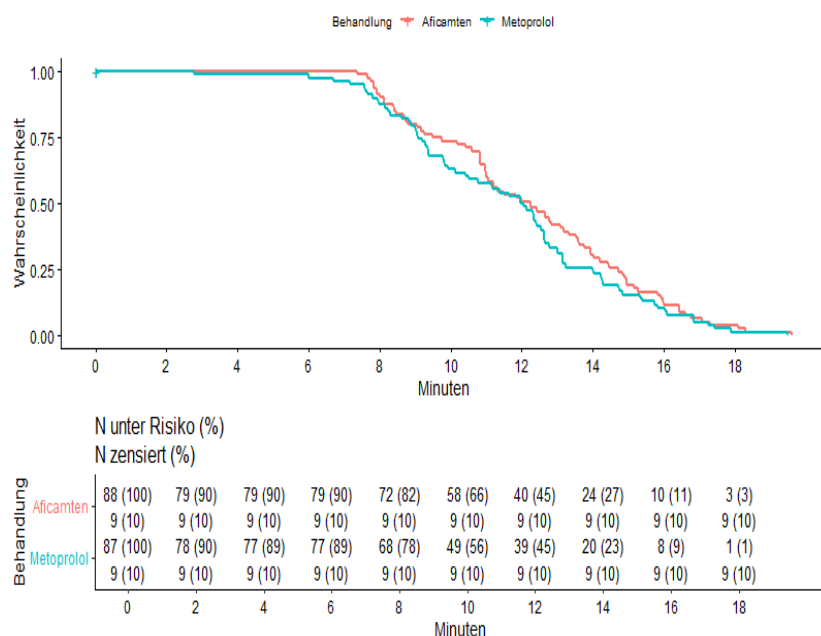


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch des CPET bei Behandlungsende in Woche 24 – Studie MAPLE-HCM

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.1.4.2 Verbesserung der Herzstruktur und -funktion erhoben mittels TTE und CMR

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	TTE, bei denen neben der LVOT-G und der LVEF auch LVESV, LVEDV, LAVI und LVMI (umfassende Echokardiogramme) erhoben wurden fanden in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM im Rahmen des Screenings, an Tag 1, in den Wochen 12, 24 und 28 statt. CMR-Untersuchungen fanden in der Studie SEQUOIA-HCM im Rahmen des Screenings und ihn Woche 24 bei Behandlungsende statt. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit der CMR fand diese nur in ausgewählten Studienzentren und nur bei geeigneten Patienten statt. Insbesondere Patienten mit einem ICD oder einem Herzschrittmacher waren nicht für die CMR geeignet. Zudem konnten Patienten auch ihr Einwilligung zur CMR aus persönlichen Gründen verweigern. Im Dossier werden folgende Auswertungen als kontinuierliche Analysen dargestellt: • Veränderung der LVEF, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des LVESV, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des LVEDV, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

Studie	Operationalisierung
	• Verbesserung des LAVI, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des LVMI, erhoben mittels TTE bzw. CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verringerung der Septumwanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verringerung der lateralen Wanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verringerung der maximalen Wanddicke des linken Ventrikels, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Die Analysen zu Untersuchungen basierend auf der TTE wurden mittels MMRM durchgeführt. Die Ergebnisse der CMR-Untersuchungen wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Die <u>ANCOVA-Modelle</u> für die Analysen der Studie SEQUOIA-HCM enthielten als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband); Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein), den jeweiligen Baseline-Wert und das Körpergewicht (nicht in der Analyse der mittels CMR erhobenen Endpunkte). Für den Endpunkt "Zeitraum, in dem die Patienten die Kriterien für eine SRT-Eignung erfüllt haben" wurde nur die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor "Betablocker in der Begleitmedikation" als Kovariaten verwendet. Die <u>MMRM-Modelle</u> umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvsiste, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvsiste-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvsiste-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Sowohl für die ANCOVA als auch die MMRM wurden LSMD-Effektschätzer mit 95-%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95-%-KI ebenfalls bestimmt. Die Analysen wurden anhand der ITT-Population ausgeführt. Eine Ausnahme bildeten die Analysen zu mittels CMR erhobenen Untersuchungen, die nur für Patienten der CMR-Substudie durchgeführt wurden.
MAPLE-HCM	In der Studie MAPLE-HCM wurden keine CMR-Untersuchungen vorgenommen. Die Operationalisierungen der mittels TTE erhobenen Endpunkte sind identisch zu denen der Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle).
ANCOVA: Analysis of Covariance; CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; ITT: Intention to treat; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LSMD: Least Square Mean Difference; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; TTE: transthorakale Echokardiographie	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; ITT: Intention to treat; TTE: transthorakale Echokardiographie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertung zum vorliegenden Endpunkt wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Daten zu den mittels CMR erhobenen Parametern in der Studie SEQUOIA-HCM liegen nur für einen Teil der Patienten vor (Aficamten-Arm: 17 %; Placebo-Arm: 22 %).

Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und Funktion erhoben mittels TTE und CMR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels TTE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Veränderung der LVEF, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
142	134	-6,77 (0,6)	140	133	-2,03 (0,6)	-4,74 [-6,27; -3,21] < 0,0001	-0,74 [-0,99; -0,49]
Verbesserung des LVESV, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
142	134	5,00 (0,5)	140	133	1,89 (0,5)	3,11 [1,73; 4,48] < 0,0001	0,54 [0,29; 0,78]
Verbesserung des LVEDV, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
142	134	0,52 (1,0)	140	133	1,08 (1,0)	-0,56 [-3,30; 2,18] 0,6864	-0,05 [-0,29; 0,19]
Verbesserung des LAVI, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
139	137	-2,48 (0,6)	138	129	1,48 (0,6)	-3,97 [-5,62; -2,32] < 0,0001	-0,57 [-0,82; -0,33]
Verbesserung des LVMI, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
142	129	-5,23 (2,1)	139	130	6,48 (2,1)	-11,70 [-17,39; -6,02] 0,0001	-0,50 [-0,75; -0,25]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.							

Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
KI: Konfidenzintervall; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler; TTE: transthorakale Echokardiographie; TTE: transthorakale Echokardiographie							

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels CMR, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Veränderung der LVEF, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-3,98 (1,3)	29	-1,55 (1,1)	-2,43 [-5,77; 0,91] 0,1504	-0,42 [-0,99; 0,15]
Verbesserung des LVESV, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	1,06 (1,1)	29	-0,22 (0,9)	1,28 [-1,47; 4,03] 0,3547	0,27 [-0,30; 0,83]
Verbesserung des LVEDV, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-6,12 (2,2)	29	-5,25 (1,8)	-0,87 [-6,39; 4,66] 0,7538	-0,09 [-0,65; 0,47]

Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Verbesserung des LAVI, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
20	-15,06 (2,4)	28	-2,49 (1,9)	-12,56 [-18,66; -6,47] 0,0002	-1,24 [-1,86; -0,61]
Verbesserung des LVMI, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-9,88 (3,5)	29	5,35 (2,9)	-15,23 [-24,34; -6,13] 0,0016	-0,96 [-1,56; -0,37]
Verringerung der Septumwanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-1,53 (0,5)	27	0,20 (0,4)	-1,73 [-3,05; -0,41] 0,0113	-0,77 [-1,35; -0,18]
Verringerung der lateralen Wanddicke, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-1,53 (0,4)	27	0,14 (0,4)	-1,67 [-2,82; -0,53] 0,0051	-0,85 [-1,44; -0,26]
Verringerung der maximalen Wanddicke des linken Ventrikels, erhoben mittels CMR, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
21	-1,60 (0,4)	27	0,51 (0,3)	-2,11 [-3,11; -1,10] 0,0001	-1,22 [-1,84; -0,61]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Baseline-Wert verwendet. N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; LS: Least Square; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: analysis of covariance					

Im Einklang mit der molekularen Wirkweise von Aficamten, der Verringerung der Hyperkontraktilität des Herzmuskels, wurde die LVEF, erhoben mittels TTE, in der Studie SEQUOIA-HCM unter Aficamten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert (LSMD [95%-KI]: -4,74 [-6,27; -3,21]; $p < 0,0001$). Gemessen mittels CMR war der

Unterschied bezüglich des LVEF nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (LSMD [95%-KI]: -2,43 [-5,77; 0,91]; $p = 0,1504$). Neben der in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 beschriebenen Verringerung der LVOT-G, wurden durch die Behandlung mit Aficamten ebenfalls die Parameter (jeweils erhoben mittels TTE) LVESV (LSMD [95%-KI]: -3,11 [1,73; 4,48]; $p < 0,0001$), LAVI (LSMD [95%-KI]: -3,97 [-5,62; -2,32] $p < 0,0001$) und LVMI (LSMD [95%-KI]: -11,70 [-17,39; -6,02] $p = 0,0001$) im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert. Hiervon konnten die statistisch signifikanten Effekte bezüglich des LVMI und des LAVI mittels CMR bestätigt werden.

Zusätzlich konnte mittels CMR die signifikante Reduktion des Wanddicke des Herzmuskels durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (siehe Tabelle 4-60). Dies entspricht den Parametern Septumwanddicke (LSMD [95%-KI]: -1,73 [-3,05; -0,41]; $p = 0,0113$), laterale Wanddicke (LSMD [95%-KI]: -1,67 [-2,82; -0,53]; $p = 0,0051$) und maximale Wanddicke des linken Ventrikels (LSMD [95%-KI]: -2,11 [-3,11; -1,10]; $p = 0,0001$). Gleichzeitig war die Wanddicke, gemessen anhand dieser Parameter, im Placebo-Arm leicht erhöht im Vergleich zu Studienbeginn.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Herzstruktur und -funktion, erhoben mittels TTE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MAPLE-HCM

Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
Veränderung der LVEF, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	86	-4,82 (0,4)	87	86	-0,68 (0,4)	-4,15 [-5,25; -3,05] < 0,0001	-1,12 [-1,44; -0,79]
Verbesserung des LVESV, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	86	4,77 (0,7)	87	86	1,35 (0,7)	3,42 [1,62; 5,21] 0,0002	0,56 [0,26; 0,87]
Verbesserung des LVEDV, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	86	2,77 (1,4)	87	86	3,22 (1,4)	-0,45 [-4,38; 3,48] 0,8211	-0,03 [-0,33; 0,27]

Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Verbesserung des LAVI, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
87	87	-3,86 (0,8)	87	86	3,09 (0,8)	-6,95 [-9,09; -4,81] < 0,0001	-0,93 [-1,25; -0,62]
Verbesserung des LVMI, erhoben mittels TTE, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	79	-8,71 (2,5)	86	80	-4,12 (2,5)	-4,60 [-11,45; 2,26] 0,1871	-0,20 [-0,52; 0,11]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsited, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsited mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; SE: Standardfehler; TTE: transthorakale Echokardiographie; TTE: transthorakale Echokardiographie							

Im Einklang mit der molekularen Wirkweise von Aficamten, der Verringerung der Hyperkontraktilität des Herzmuskels, wurde die LVEF, erhoben mittels TTE, in der Studie MAPLE-HCM unter Aficamten im Vergleich zu Metoprolol statistisch signifikant reduziert (LSMD [95-%-KI]: -4,15 [-5,25; -3,05]; $p < 0,0001$). Neben der in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 beschriebenen Verringerung der LVOT-G, wurden durch die Behandlung mit Aficamten ebenfalls der LAVI (LSMD [95-%-KI]: -6,95 [-9,09; -4,81]; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Metoprolol signifikant reduziert. Bezüglich des LVEDV und des LVMI lagen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Aficamten und Metoprolol vor. Die LVESV wurde hingegen durch Aficamten im Vergleich zu Metoprolol statistisch signifikant erhöht (LSMD [95-%-KI]: 3,42 [1,62; 5,21]; $p = 0,0002$).

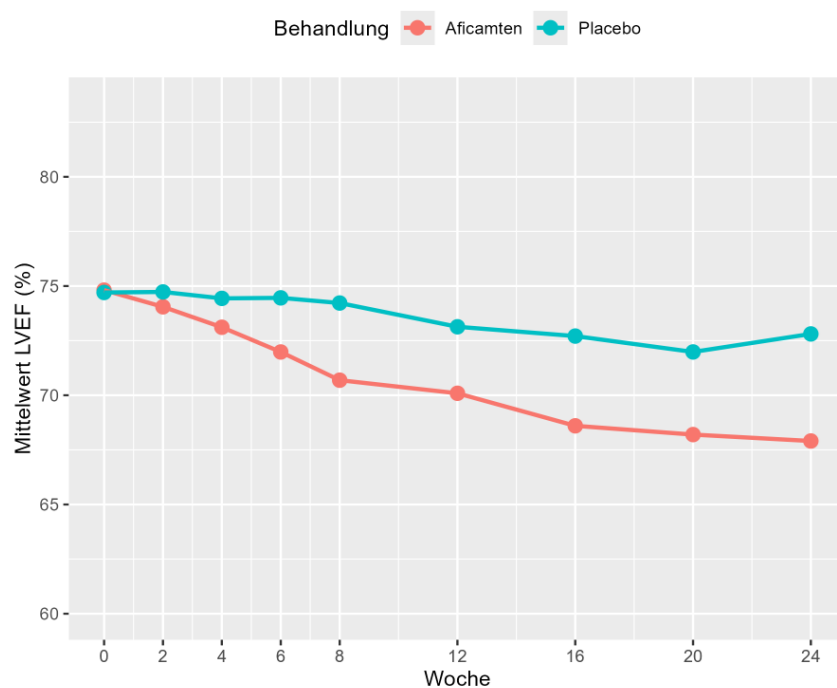


Abbildung 4-11: Mittelwert der LVEF, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

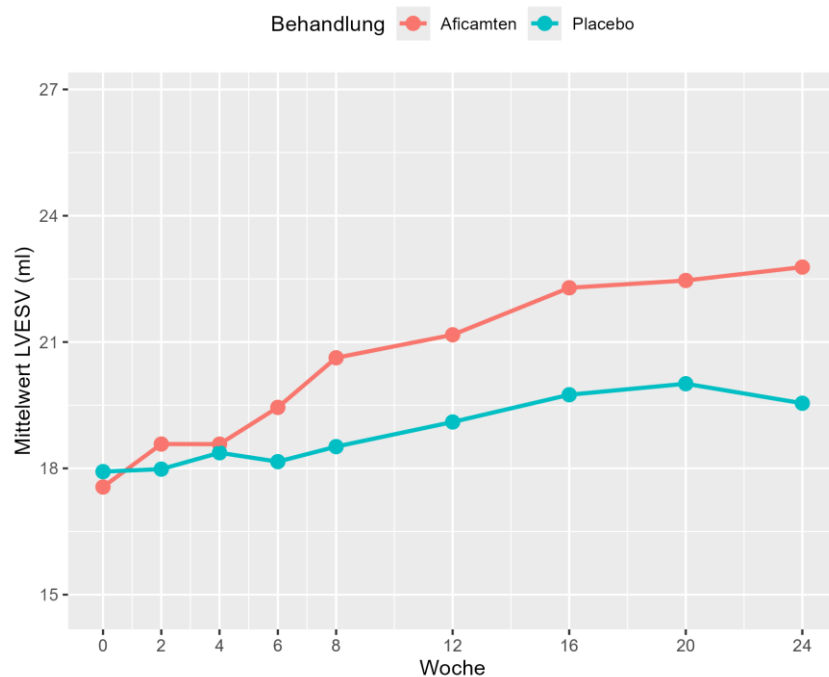


Abbildung 4-12: Mittelwert der LVESV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

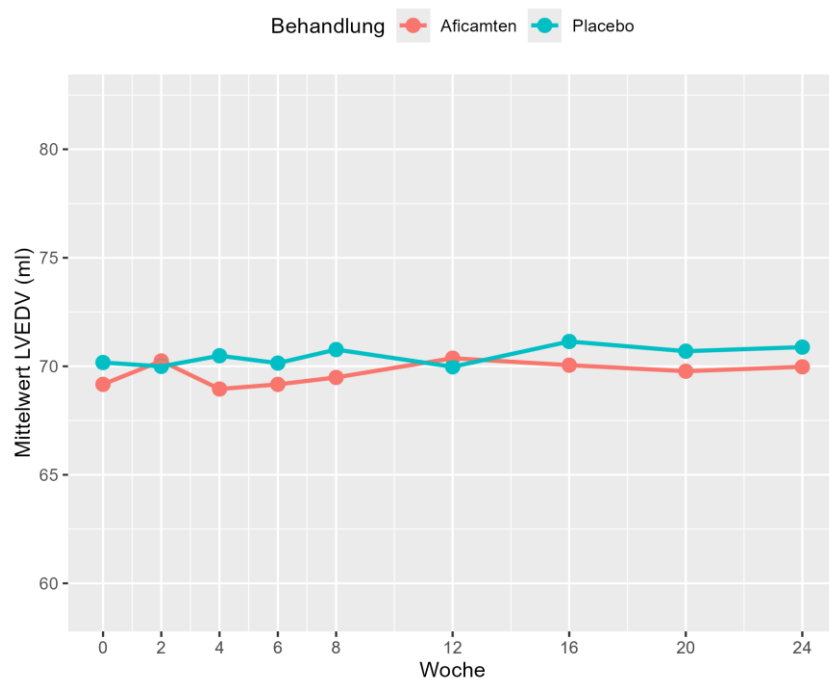


Abbildung 4-13: Mittelwert der LVEDV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

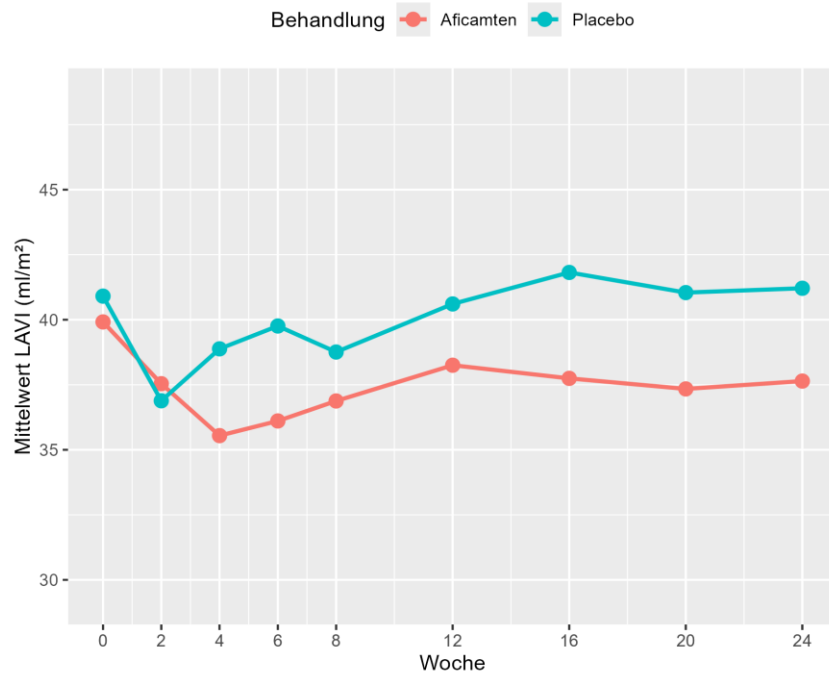


Abbildung 4-14: Mittelwert des LAVI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

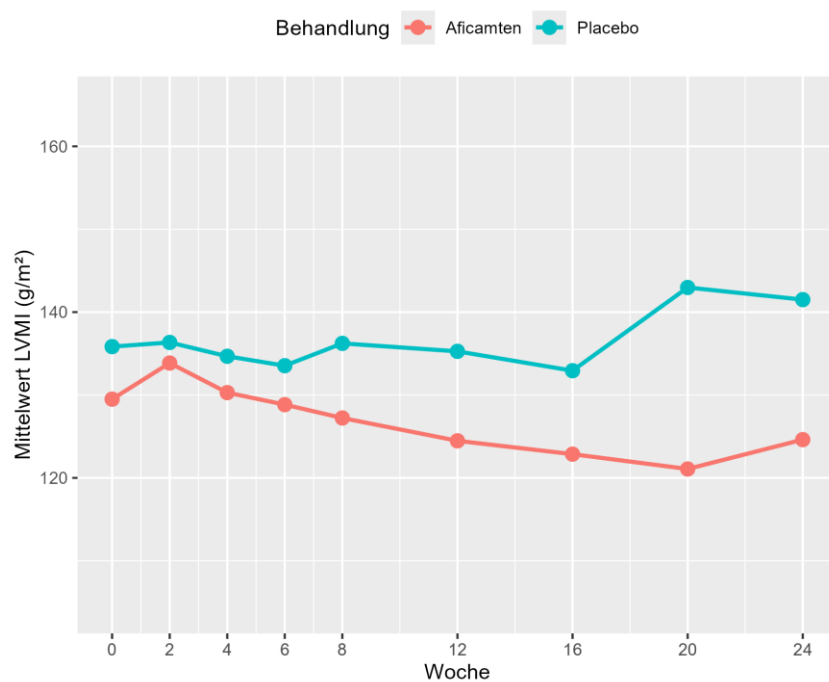


Abbildung 4-15: Mittelwert des LVMI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

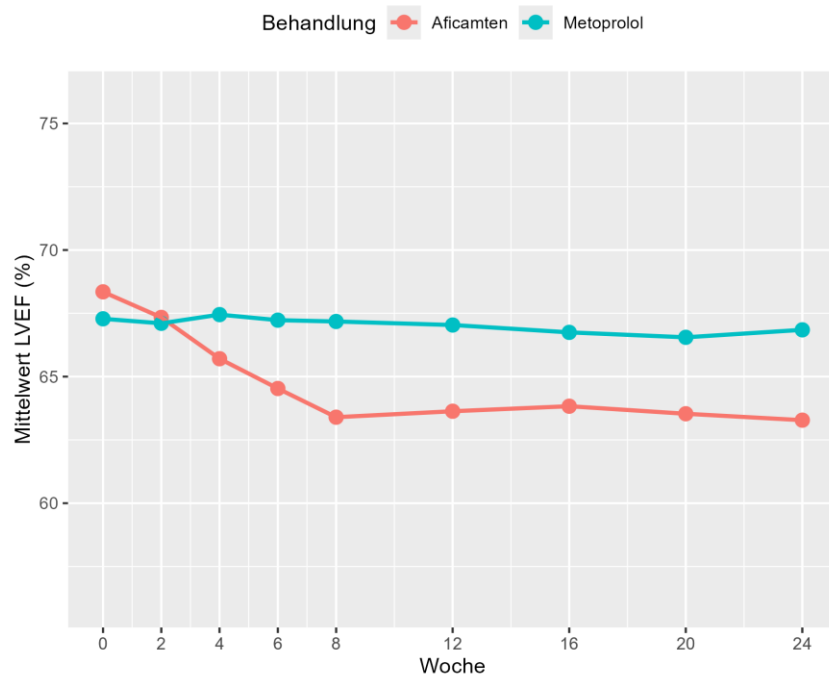


Abbildung 4-16: Mittelwert der LVEF, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

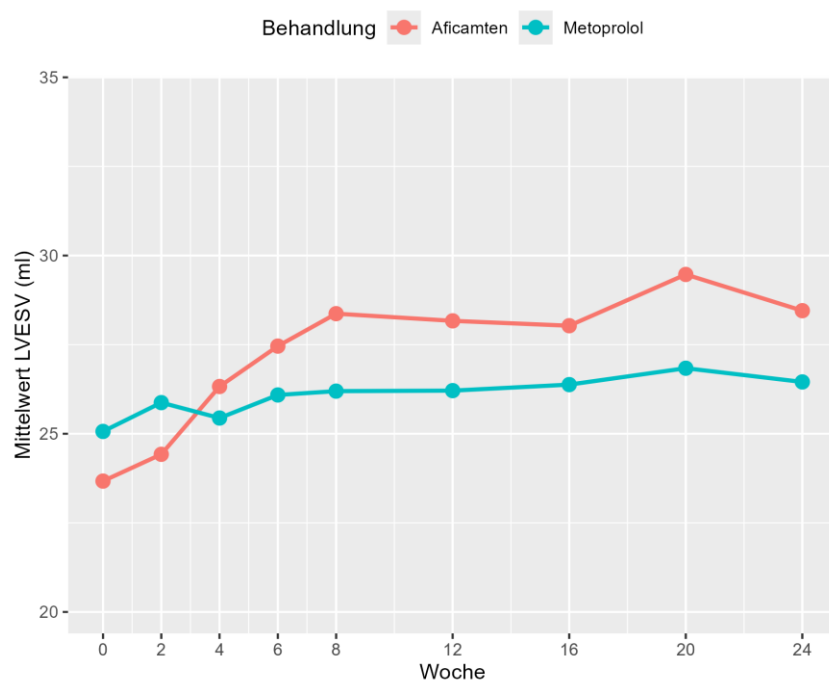


Abbildung 4-17: Mittelwert des LVEDV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

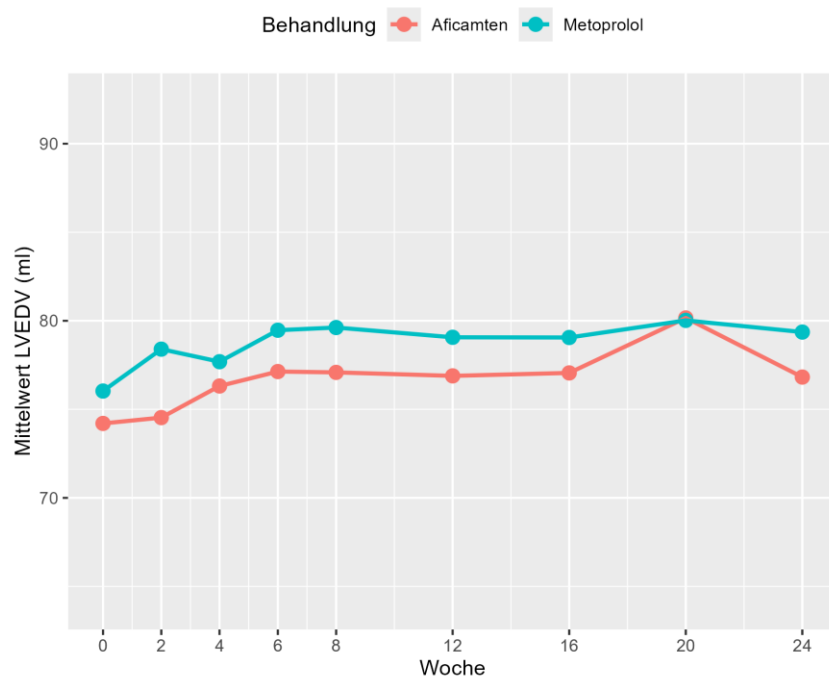


Abbildung 4-18: Mittelwert des LVEDV, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

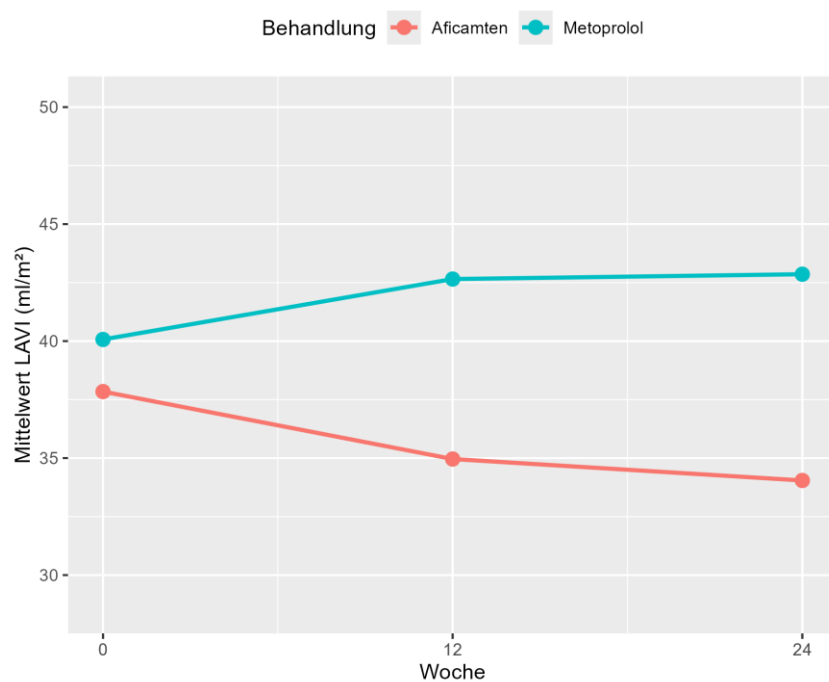


Abbildung 4-19: Mittelwert des LAVI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

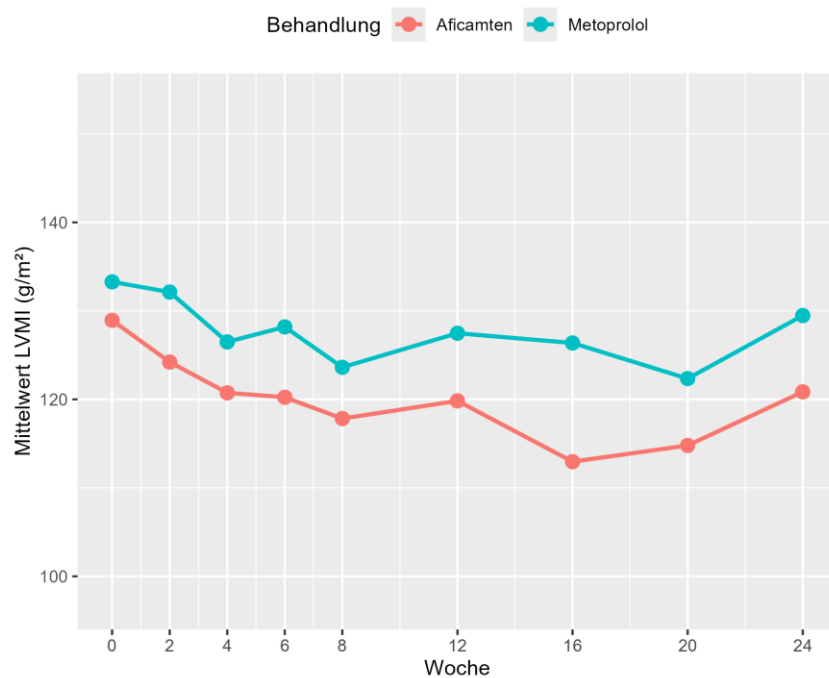


Abbildung 4-20: Mittelwert des LVMI, erhoben mittels TTE, im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.1.4.3 Verbesserung prognostischer Biomarker

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung prognostischer Biomarker

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI wurden in der Studie SEQUOIA-HCM an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 im Rahmen der Studienvsiste erhoben. Die Entnahme der Blutproben erfolgte jeweils in Ruhe und vor der Einnahme der Studienmedikation am jeweiligen Tag. Im Dossier werden folgende kontinuierlichen Analysen für die Studie SEQUOIA-HCM und mittels MMRM ausgewertet und dargestellt: • Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Proportionale Reduktion des Hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Das <u>MMRM-Modell</u> umfasste als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvsiste, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvsiste-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvsiste-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die proportionale Reduktion wurde die Auswertung mittels MMRM auf logarithmierten Daten durchgeführt und daher der Logarithmus (log) der Baseline-Werte als Kovariate und die Stratifizierungsfaktoren, die Studienvsiste, die Behandlungsgruppe eine Behandlung*Studienvsiste-Interaktion und eine log Baseline-Wert*Studienvsiste-Interaktion als feste Effekte im Modell berücksichtigt.

Studie	Operationalisierung
	Für die MMRM wurden LSMD-Effektschätzer (bzw. GLSMR-Effektschätzer) mit 95-%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95-%-KI ebenfalls bestimmt. Alle Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.2
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker war für die Studie MAPLE-HCM mit Ausnahme eines Erhebungszeitpunktes identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle). In der Studie MAPLE-HCM wurden die Biomarker zusätzlich im Rahmen des Screenings erhoben.
GLSMR: Geometric-Least-Square-Mean-Ratio; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; log: Logarithmus; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden

Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Auswertung zur proportionalen Reduktion – Studie SEQUOIA-HCM

Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSMR [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI] ^b
Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
139	133	0,19 (1,1)	138	133	0,97 (1,1)	0,20 [0,17; 0,23] < 0,0001	-2,45 [-2,77; -2,13]
Proportionale Reduktion des Hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
139	133	0,57 (1,0)	131	126	1,00 (1,0)	0,57 [0,51; 0,64] < 0,0001	-1,17 [-1,43; -0,90]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM und logarithmischer Transformation der Daten. Als Faktoren wurden log-Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. log-Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.							
^b Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf den logarithmierten Daten.							

Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSMR [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI] ^b
Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GLSMR: Geometric-Least-Square-Mean-Ratio; GSE: Geometrischer Standardfehler; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid							

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung zur absoluten Reduktion – Studie SEQUOIA-HCM

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
139	133	-1040,72 (59,6)	138	133	-122,10 (59,7)	-918,62 [-1083,03; -754,21] < 0,0001	-1,33 [-1,60; -1,07]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; SE: Standardfehler							

In der Studie SEQUOIA-HCM wurden die prognostischen Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbessert. Bezüglich der proportionalen Reduktion des NT-proBNP ergibt sich für den Vergleich von Aficamten mit Placebo ein GLSMR von 0,20 (95-%-KI: [0,17; 0,23]; $p < 0,0001$). Bezüglich der proportionalen Reduktion des hs-cTnI ergibt sich entsprechend ein GLSMR von 0,57 (95-

%-KI: [0,51; 0,64]; $p < 0,0001$). Die absolute Reduktion des NT-proBNP war unter der Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo ebenfalls statistisch signifikant (LSMD [95-%-KI]: -918,62 [-1083,03; -754,21]; $p < 0,0001$).

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung zur proportionalen Reduktion – Studie MAPLE-HCM

Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSM-Ratio [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI] ^b
Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	87	0,27 (1,1)	87	86	1,39 (1,1)	0,19 [0,15; 0,24] < 0,0001	-2,24 [-2,62; -1,86]
Proportionale Reduktion des hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
88	86	0,58 (1,1)	87	86	0,80 (1,1)	0,72 [0,59; 0,88] 0,0012	-0,49 [-0,79; -0,18]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM und logarithmischer Transformation der Daten. Als Faktoren wurden log-Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. log-Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf den logarithmierten Daten. GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GLSMR: Geometric-Least-Square-Mean-Ratio; GSE: Geometrischer Standardfehler; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid							

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung zur absoluten Reduktion – Studie MAPLE-HCM

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
88	87	-525,52 (75,9)	87	86	360,76 (76,1)	-886,28 [-1093,13; -679,43] < 0,0001	-1,25 [-1,57; -0,92]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; SE: Standardfehler							

In der Studie MAPLE-HCM wurden die prognostischen Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbessert. Bezüglich der proportionalen Reduktion des NT-proBNP ergibt sich für den Vergleich von Aficamten mit Placebo ein GLSMR von 0,19 (95%-KI: [0,15; 0,24]; $p < 0,0001$). Bezüglich der proportionalen Reduktion des hs-cTnI ergibt sich entsprechend ein GLSMR von 0,72 (95%-KI: [0,59; 0,88]; $p = 0,0012$). Die absolute Reduktion des NT-proBNP war unter der Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo ebenfalls statistisch signifikant (LSMD [95%-KI]: -886,28 [-1093,13; -679,43]; $p < 0,0001$).

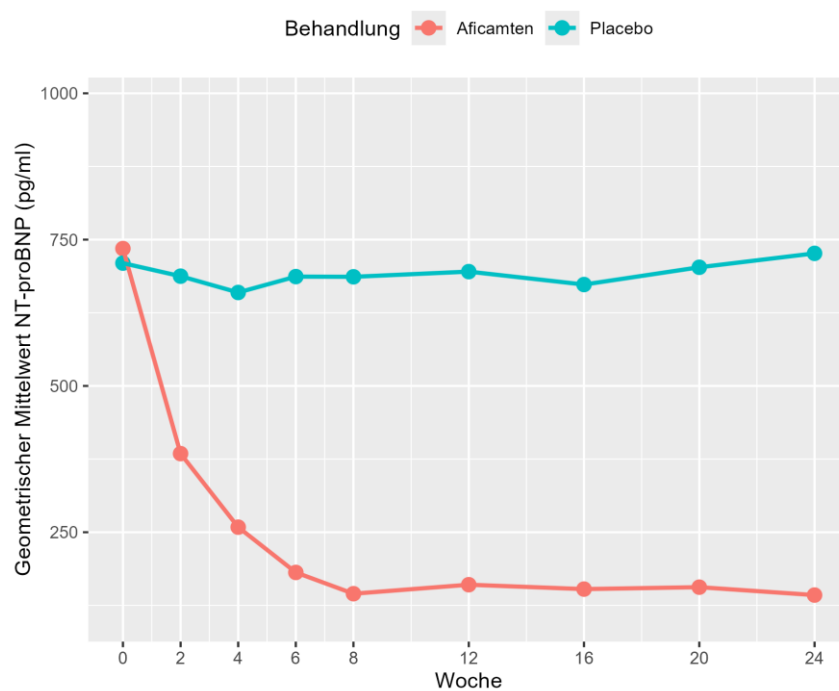


Abbildung 4-21: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

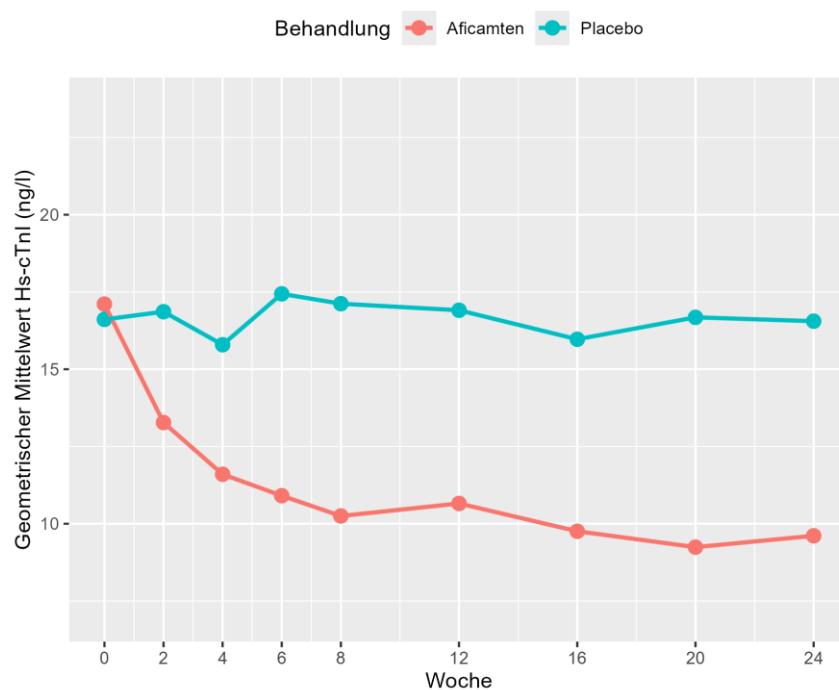


Abbildung 4-22: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des Hs-cTnI im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

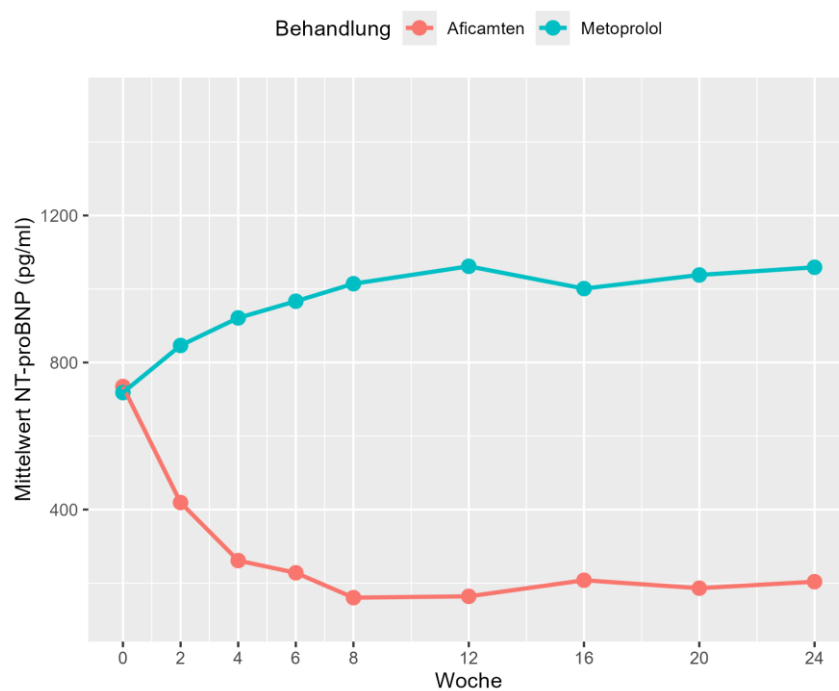


Abbildung 4-23: Entwicklung des Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

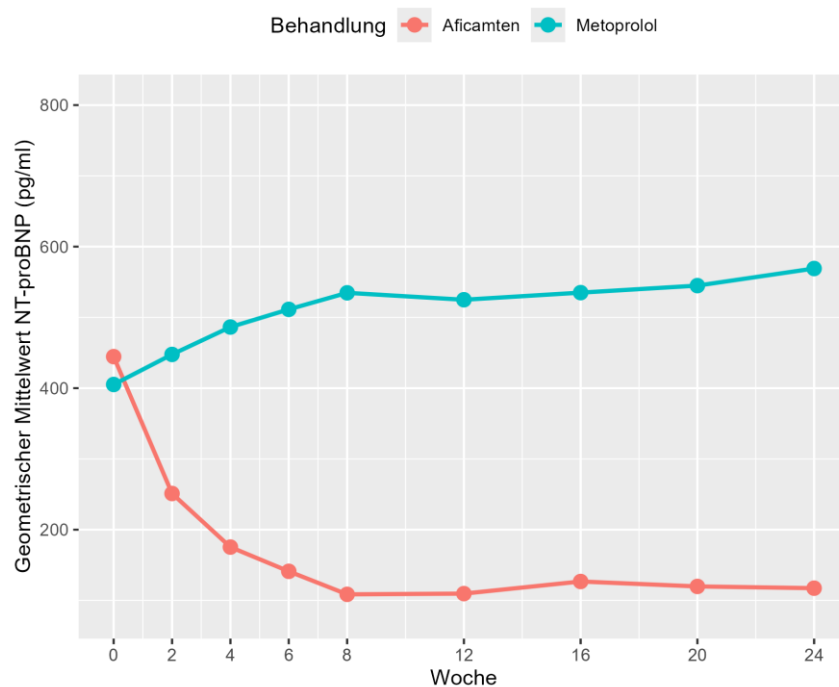


Abbildung 4-24: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des NT-proBNP im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

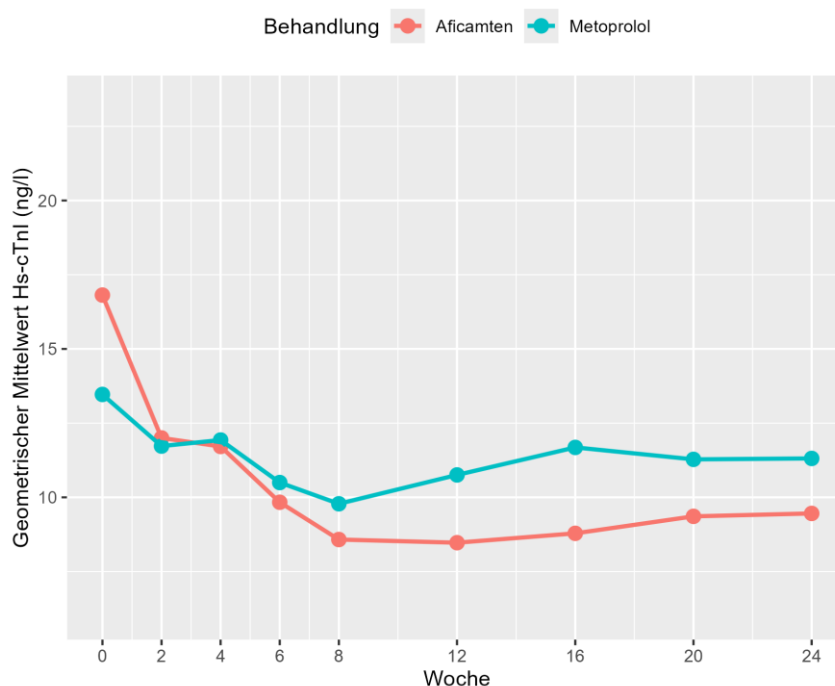


Abbildung 4-25: Entwicklung des geometrischen Mittelwerts des Hs-cTnI im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.2.1 Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Der KCCQ ist ein validiertes, patientenberichtetes Erhebungsinstrument, das die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – insbesondere bei Herzinsuffizienz und HOCM – erfasst. Der KCCQ umfasst insgesamt 23 Items, die 6 verschiedene Domänen der Herzinsuffizienz abdecken. Dazu zählen die Schwere (3 Items) und die Häufigkeit (4 Items) der Symptome, physische Einschränkungen im Alltag (6 Items), soziale Beeinträchtigungen (4 Items), Selbstwirksamkeit (2 Items) und Lebensqualität (3 Items). Ein einzelnes Item zur Stabilität der Symptome ist keiner Domäne zugeordnet. Die Fragen jedes Items werden auf einer Likert-Skala mit, je nach Item, zwischen 5 und 7 Punkten beantwortet. Die Ergebnisse jedes einzelnen Items werden für die Auswertung auf eine Skala 0–100 transformiert, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Für jede Domäne werden die Ergebnisse der einzelnen Items jeweils zusammengefasst und ein Domänenscore gebildet. Aus den einzelnen Domänenscores werden 3 verschiedene Gesamtscores wie folgt zusammengefasst: • Clinical Summary Score (CSS), umfasst den TSS und die Domäne der physischen Beeinträchtigungen im Alltag • Total Symptom Score (TSS), umfasst die Domänen Schwere und Häufigkeit der Symptome • Overall Summary Score (OSS), umfasst den CSS und die Domänen soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität In der Studie SEQUOIA-HCM wurde der KCCQ an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 gemeinsam mit den anderen PRO vor den weiteren Studienaktivitäten erhoben. Für das Dossier wurden folgende kontinuierliche Analysen des KCCQ für die Studie SEQUOIA-HCM mittels MMRM ausgewertet und dargestellt: • Verbesserung des KCCQ CSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des KCCQ TSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des KCCQ OSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Zusätzlich wurden folgende Responderanalysen des KCCQ mit einer MID von 15 % der Skalenspannweite ausgewertet und sind im Dossier dargestellt: • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ CSS/ TSS/ OSS zu Behandlungsende Die <u>MMRM-Modelle</u> umfassten als Faktoren den Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für das MMRM wurden LSMD-Effektschätzer mit 95%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95%-KI ebenfalls bestimmt. <u>Responderanalysen</u> wurden mittels CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95%-KI und p-Werte analysiert. Alle Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.2 Auswertungen zu den präspezifizierten Analysen mit 5, 10 und 20 % MID finden sich im Anhang 4-G.

Studie	Operationalisierung
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zum KCCQ war für die Studie MAPLE-HCM mit Ausnahme eines Erhebungszeitpunktes identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle). In der Studie MAPLE-HCM wurde der KCCQ zusätzlich im Rahmen des Screenings erhoben.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CSS: Clinical Summary Score; HCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ITT: Intention to treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; TSS: Total Symptom Score	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte

Lebensqualität (KCCQ) wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Für den KCCQ waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 97 %; MAPLE-HCM: > 98 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-70). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des KCCQ in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
SEQUOIA-HCM		
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Baseline	142 (100)	140 (100)
Woche 2	142 (100)	140 (100)
Woche 4	141 (99,3)	138 (98,6)
Woche 6	140 (98,6)	137 (97,9)
Woche 8	140 (98,6)	137 (97,9)
Woche 12	140 (98,6)	136 (97,1)
Woche 16	139 (97,9)	136 (97,1)
Woche 20	139 (97,9)	137 (97,9)
Woche 24	138 (97,2)	137 (97,9)
MAPLE-HCM		
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Baseline	88 (100,0)	87 (100,0)
Woche 2	88 (100,0)	87 (100,0)
Woche 4	88 (100,0)	86 (98,9)
Woche 6	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 8	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 12	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 16	87 (98,9)	86 (98,9)
Woche 20	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 24	87 (98,9)	86 (98,9)
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der ITT Population; n: Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum Erhebungszeitpunkt		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-71: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
CSS				
42/142 (29,6) 4/142 (2,8)	19/140 (13,6) 3/140 (2,1)	2,20 [1,35; 3,59] 0,0015	2,77 [1,50; 5,11] 0,0009	0,16 [0,07; 0,25] 0,0009
TSS				
44/142 (31,0) 4/142 (2,8)	24/140 (17,1) 3/140 (2,1)	1,81 [1,17; 2,80] 0,0075	2,22 [1,25; 3,93] 0,0062	0,14 [0,04; 0,24] 0,0058
OSS				
55/142 (38,7) 4/142 (2,8)	30/140 (21,4) 3/140 (2,1)	1,82 [1,25; 2,65] 0,0016	2,42 [1,41; 4,16] 0,0012	0,17 [0,07; 0,28] 0,0012
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)		Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)		
			RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b
				RD [95-%-KI] p-Wert ^a
CSS				
Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert.				
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; TSS: Total Symptom Score				

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
CSS							
142	138	11,12 (1,0)	140	137	3,94 (1,0)	7,18 [4,49; 9,88] < 0,0001	0,63 [0,39; 0,87]
TSS							
142	138	10,78 (1,1)	140	137	4,63 (1,1)	6,15 [3,22; 9,08] < 0,0001	0,49 [0,25; 0,73]

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
OSS							
142	138	13,00 (1,1)	140	137	4,99 (1,1)	8,02 [4,93; 11,10] < 0,0001	0,61 [0,37; 0,85]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OSS: Overall Summary Score; SE: Standardfehler; TSS: Total Symptom Score							

In der Studie SEQUOIA-HCM wurde die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (siehe Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72).

Auf der Subdomäne CSS erreichten signifikant mehr Patienten unter Aficamten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität als im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 2,20 [1,35; 3,59]; $p = 0,0015$). Auch auf den weiteren Subdomänen war der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung signifikant höher unter Aficamten als im Placebo-Arm (TSS: RR [95-%-KI]: 1,81 [1,17; 2,80]; $p = 0,0075$; OSS: RR [95-%-KI]: 1,82 [1,25; 2,65]; $p = 0,0016$).

Die Ergebnisse der Responderanalysen konnten sowohl durch Analysen mit den im SAP präspezifizierten MIDs ($\geq 5\%$; $\geq 10\%$; $\geq 15\%$; siehe Anhang 4-G) als auch durch die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM bestätigt werden.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
CSS				
44/88 (50,0) 1/88 (1,1)	25/87 (28,7) 1/87 (1,1)	1,73 [1,17; 2,56] 0,0058	2,47 [1,32; 4,63] 0,0045	0,21 [0,07; 0,35] 0,0032
TSS				
40/88 (45,5) 1/88 (1,1)	27/87 (31,0) 1/87 (1,1)	1,45 [0,99; 2,14] 0,0567	1,85 [0,99; 3,45] 0,0541	0,14 [0,00; 0,29] 0,0471
OSS				
45/88 (51,1) 1/88 (1,1)	30/87 (34,5) 1/87 (1,1)	1,48 [1,04; 2,12] 0,0311	1,96 [1,07; 3,59] 0,0280	0,17 [0,02; 0,31] 0,0239
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; TSS: Total Symptom Score				

Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
CSS							
88	87	15,19 (1,6)	87	86	8,32 (1,6)	6,87 [2,61; 11,13] 0,0017	0,47 [0,17; 0,77]
TSS							
88	87	13,04 (1,6)	87	86	6,71 (1,6)	6,33 [2,00; 10,66] 0,0044	0,42 [0,12; 0,73]
OSS							
88	87	16,12 (1,6)	87	86	8,34 (1,6)	7,78 [3,33; 12,24] 0,0007	0,51 [0,21; 0,81]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsited, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsited mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OSS: Overall Summary Score; SE: Standardfehler; TSS: Total Symptom Score							

In der Studie MAPLE-HCM wurde die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol signifikant verbessert (siehe Tabelle 4-73 und Tabelle 4-74).

Auf der Subdomäne CSS erreichten signifikant mehr Patienten unter Aficamten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität als im Metoprolol-Arm (RR [95%-KI] 1,73 [1,17; 2,56] p = 0,0058). Auch auf der Subdomäne OSS war der Anteil an Patienten mit einer klinisch

relevanten Verbesserung signifikant höher unter Aficamten als im Metoprolol-Arm (RR [95%-KI]: 1,48 [1,04; 2,12]; $p = 0,0311$). Bezüglich der Subdomäne TSS lag ebenfalls ein Vorteil für die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol vor, der jedoch knapp nicht statistisch signifikant war (RR [95%-KI]: 1,45 [0,99; 2,14]; $p = 0,0567$).

Die Ergebnisse der Responderanalysen konnten sowohl durch Analysen mit den im SAP präspezifizierten MIDs ($\geq 5\%$; $\geq 10\%$; $\geq 15\%$; siehe Anhang 4-G) als auch durch die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM bestätigt werden.

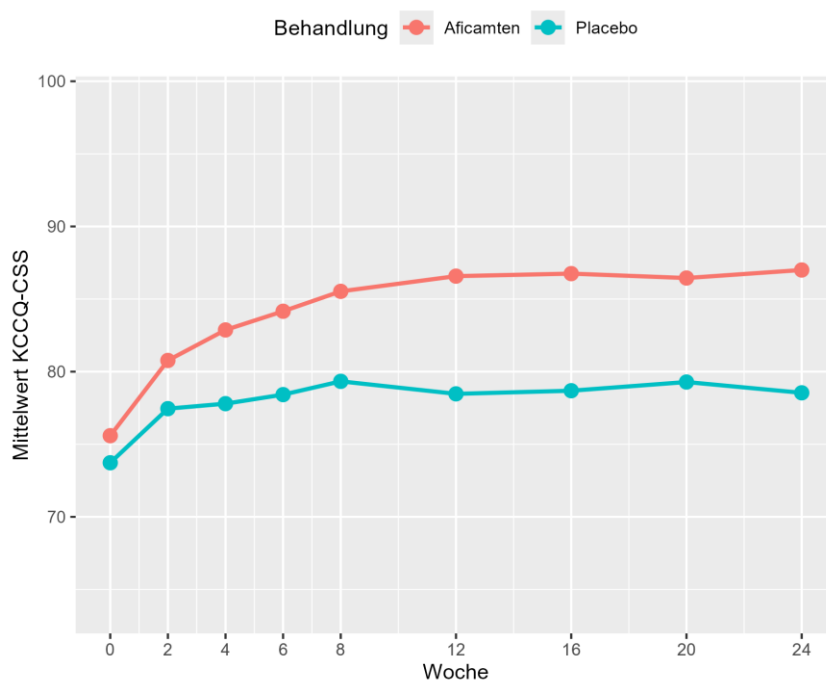


Abbildung 4-26: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-CSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM

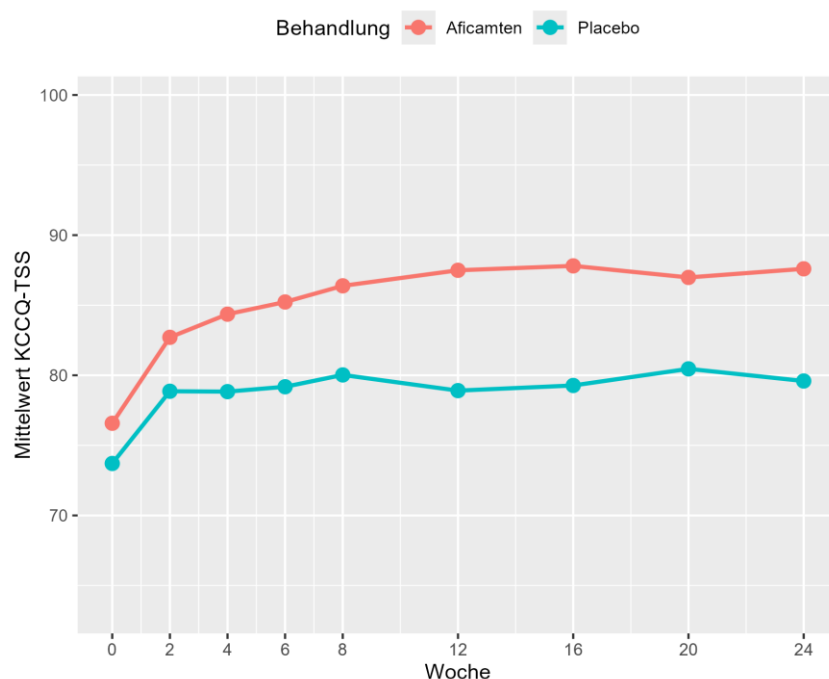


Abbildung 4-27: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-TSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM

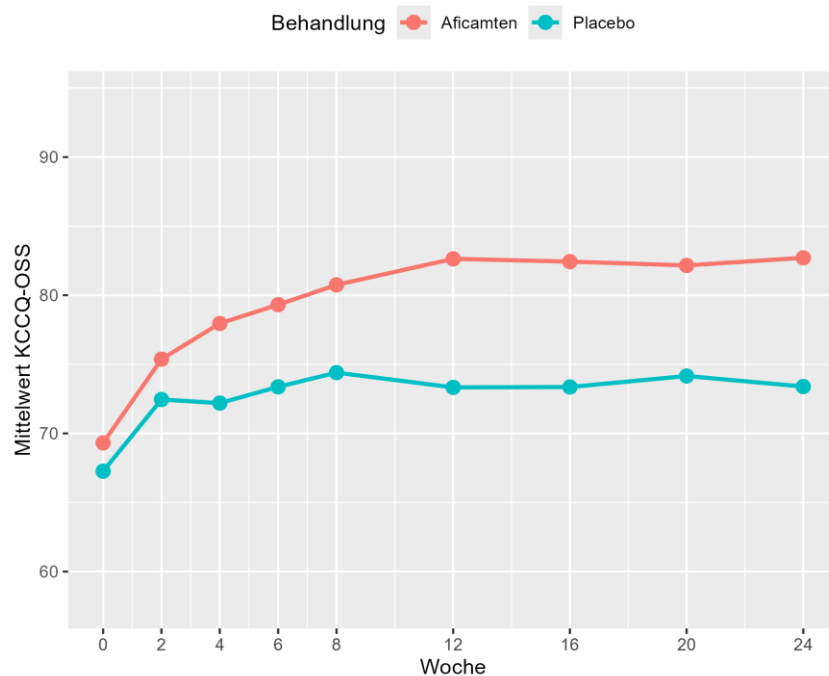


Abbildung 4-28: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-OSS im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM

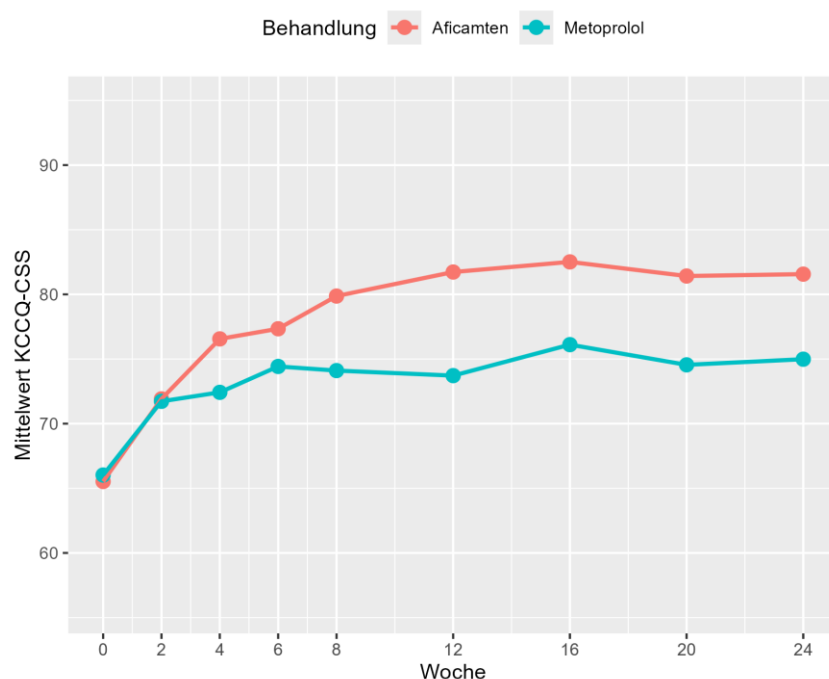


Abbildung 4-29: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-CSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM

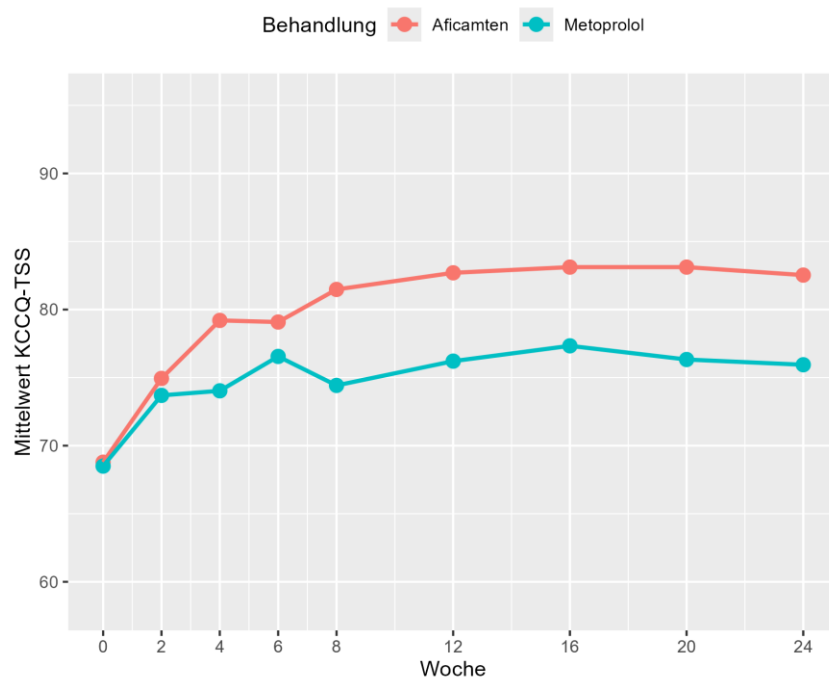


Abbildung 4-30: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-TSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM

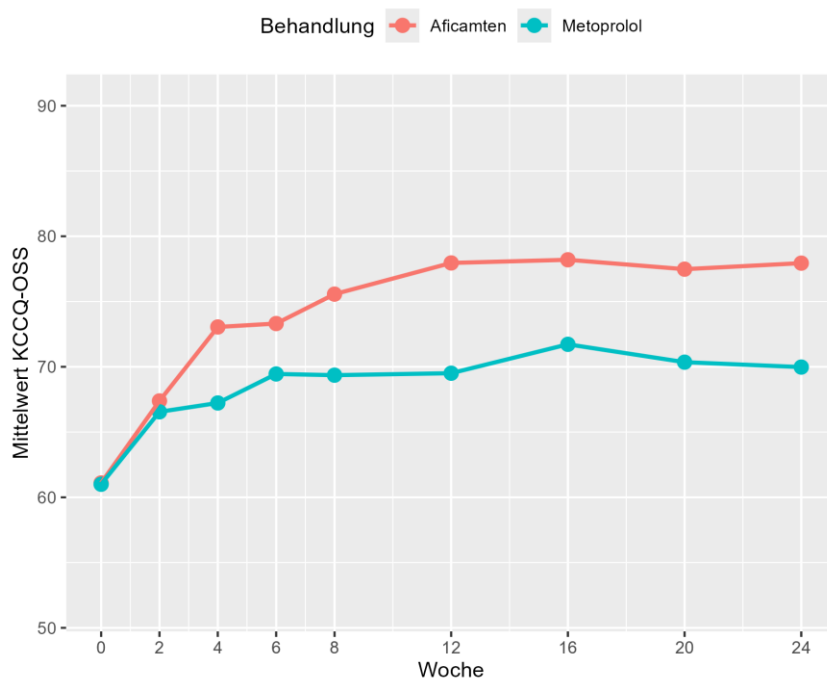


Abbildung 4-31: Veränderung des Mittelwerts des KCCQ-OSS im Studienverlauf– Studie MAPLE-HCM

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Anginaasoziierte Lebensqualität (SAQ-7)

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Der SAQ-7 umfasst 7 Items, mit denen die Häufigkeit von Brustschmerz und seinem Einfluss auf die Lebensqualität und Funktion durch den Patienten erhoben wird. Die Fragen jedes Items werden auf einer Likert-Skala mit, je nach Item, 5 oder 6 Punkten beantwortet. Die Ergebnisse jedes einzelnen Items werden für die Auswertung auf eine Skala 0–100 transformiert, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Die 7 Items werden in der Auswertung in drei Domänenscores – Angina-Häufigkeit, Einschränkungen der physischen Funktion und Lebensqualität – und einem Gesamtscore zusammengefasst. In der Studie SEQUOIA-HCM wurde der SAQ-7 an Tag 1 und im Rahmen der Studienvisiten in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 gemeinsam mit den anderen PRO vor den weiteren Studienaktivitäten erhoben. Im Dossier werden folgende kontinuierlichen Analysen mittels MMRM ausgewertet und dargestellt: • Verbesserung des SAQ-7 Gesamtscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung der SAQ-7 Domänenscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ○ Angina Frequency Score ○ Physical Limitation Score ○ Lebensqualität-Score Des Weiteren wurden folgende binäre Analyse ausgewertet und im Dossier dargestellt, wobei eine Veränderung um 15 Punkte und damit 15 % der Skalenspannweite einer klinisch relevanten Verbesserung entspricht. • Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung gemäß des SAQ-7 Gesamtscores und der drei Domänenscores des SAQ-7 zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline Die <u>MMRM-Modelle</u> umfassten als Faktoren den Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für das MMRM wurden LSMD-Effektschätzer mit 95%-KI und p-Wert sowie SMD gemäß Hedges' g mit 95%-KI ebenfalls bestimmt. <u>Responderanalysen</u> wurden mittels CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95%-KI und p-Werte analysiert. Alle Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.2
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zum SAQ-7 war für die Studie MAPLE-HCM mit Ausnahme eines Erhebungszeitpunktes identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle). In der Studie MAPLE-HCM wurde der SAQ-7 zusätzlich im Rahmen des Screenings erhoben.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anginaasoziierte Lebensqualität (SAQ-7) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Anginaasoziierte Lebensqualität (SAQ-7) wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Für den Gesamtscore des SAQ-7 waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 97 %; MAPLE-HCM: > 97%) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-41). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Anginaasoziierte Lebensqualität (SAQ-7) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des SAQ-7 Gesamtscores in den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)
SEQUOIA-HCM	

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)
Baseline	141 (99,3)	140 (100)
Woche 4	139 (97,9)	139 (99,3)
Woche 8	140 (98,6)	137 (97,9)
Woche 12	139 (97,9)	135 (96,4)
Woche 16	139 (97,9)	136 (97,1)
Woche 20	139 (97,9)	137 (97,9)
Woche 24	139 (97,9)	137 (97,9)
MAPLE-HCM		
	Aficamten (N = 88)	Metoprolol (N = 87)
Baseline	88 (100,0)	87 (100,0)
Woche 4	88 (100,0)	85 (97,7)
Woche 8	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 12	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 16	86 (97,7)	86 (98,9)
Woche 20	87 (98,9)	87 (100,0)
Woche 24	87 (98,9)	86 (98,9)
N: Anzahl Patienten in der ITT Population; n: Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum Erhebungszeitpunkt; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-78: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Gesamtscore				
56/142 (39,4) 4/142 (2,8)	31/140 (22,1) 3/140 (2,1)	1,79 [1,24; 2,58] 0,0019	2,37 [1,39; 4,04] 0,0014	0,17 [0,07; 0,28] 0,0014
Angina Frequency Score				
41/142 (28,9) 4/142 (2,8)	25/140 (17,9) 3/140 (2,1)	1,63 [1,05; 2,52] 0,0305	1,88 [1,07; 3,32] 0,0278	0,11 [0,01; 0,21] 0,0274
Physical Limitation Score				
55/142 (38,7) 15/142 (10,6)	32/140 (22,9) 13/140 (9,3)	1,71 [1,18; 2,47] 0,0044	2,17 [1,29; 3,68] 0,0034	0,16 [0,05; 0,26] 0,0034
Lebensqualität-Score				
53/142 (37,3) 4/142 (2,8)	35/140 (25,0) 3/140 (2,1)	1,50 [1,06; 2,14] 0,0239	1,83 [1,09; 3,09] 0,0220	0,12 [0,02; 0,23] 0,0241
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert.				
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7				

Tabelle 4-79: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung der anginaassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels SAQ-7, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Gesamtscore							
140	138	11,31 (1,1)	140	137	3,22 (1,2)	8,09 [4,92; 11,26] < 0,0001	0,60 [0,36; 0,84]
Angina Frequency-Scores							
140	138	9,61 (0,8)	140	137	4,58 (0,8)	5,03 [2,77; 7,30] < 0,0001	0,52 [0,28; 0,76]
Physical Limitation-Score							
132	127	11,41 (1,6)	136	127	1,65 (1,6)	9,76 [5,26; 14,26] < 0,0001	0,53 [0,28; 0,78]

Verbesserung der anginaassozierten Lebensqualität, erhoben mittels SAQ-7, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Lebensqualität-Score							
140	138	13,36 (1,9)	140	137	4,11 (1,9)	9,25 [4,11; 14,38] 0,0005	0,42 [0,18; 0,66]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler							

In der Studie SEQUOIA-HCM wurde die anginaassozierte Lebensqualität, erhoben mittels SAQ-7, durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (siehe Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79).

Auf der dem Gesamtscore erreichten signifikant mehr Patienten unter Aficamten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität als im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 1,79 [1,24; 2,58]; $p = 0,0019$). Auch auf den weiteren Subdomänen war der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung signifikant höher unter Aficamten als im Placebo-Arm (Angina Frequency-Score: RR [95-%-KI]: 1,63 [1,05; 2,52]; $p = 0,0305$; Physical Limitation-Score: RR [95-%-KI]: 1,71 [1,18; 2,47]; $p = 0,0044$; Lebensqualität-Score: RR [95-%-KI]: 1,50 [1,06; 2,14]; $p = 0,0239$).

Die Ergebnisse der Responderanalysen konnten durch die kontinuierlichen Analysen mittels MMRM bestätigt werden (siehe Tabelle 4-79).

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaasoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 zu Behandlungsende Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
Gesamtscore				
37/88 (42,0) 1/88 (1,1)	25/87 (28,7) 1/87 (1,1)	1,46 [0,97; 2,19] 0,0672	1,83 [0,96; 3,46] 0,0655	0,13 [-0,01; 0,27] 0,0629
Angina Frequency-Score				
30/88 (34,1) 1/88 (1,1)	19/87 (21,8) 1/87 (1,1)	1,56 [0,95; 2,54] 0,0778	1,84 [0,94; 3,61] 0,0748	0,12 [-0,01; 0,25] 0,0683
Physical Limitation-Score				
50/88 (56,8) 2/88 (2,3)	25/87 (28,7) 6/87 (6,9)	1,97 [1,35; 2,88] 0,0004	3,20 [1,72; 5,96] 0,0002	0,28 [0,14; 0,42] 0,0001
Lebensqualität-Score				
33/88 (37,5) 1/88 (1,1)	27/87 (31,0) 1/87 (1,1)	1,21 [0,80; 1,83] 0,3650	1,34 [0,71; 2,50] 0,3646	0,06 [-0,08; 0,20] 0,3664
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7				

Tabelle 4-81: Ergebnisse zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – kontinuierliche Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung der Anginabezogene Lebensqualität, erhoben mittels SAQ-7, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline							
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol	
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
Gesamtscore							
88	87	13,34 (1,8)	87	86	8,69 (1,8)	4,65 [-0,18; 9,49] 0,0592	0,28 [-0,02; 0,58]
Angina Frequency-Scores							
88	87	8,06 (1,4)	87	86	7,07 (1,4)	0,99 [-2,80; 4,79] 0,6060	0,08 [-0,22; 0,37]
Physical Limitation-Score							
87	86	17,70 (2,2)	87	81	7,56 (2,2)	10,15 [4,12; 16,18] 0,0011	0,50 [0,19; 0,80]
Lebensqualität-Score							
88	87	14,49 (2,6)	87	86	11,34 (2,6)	3,16 [-3,90; 10,22] 0,3789	0,13 [-0,17; 0,43]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler							

In der Studie MAPLE-HCM wurde die anginabezogene Lebensqualität, erhoben mittels SAQ-7, durch die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol moderat verbessert. Statistische Signifikanz für diese Verbesserung konnte nur für den Physical Limitation Score gezeigt werden (LSMD [95-%-KI]: 10,15 [4,12; 16,18]; p = 0,0011).

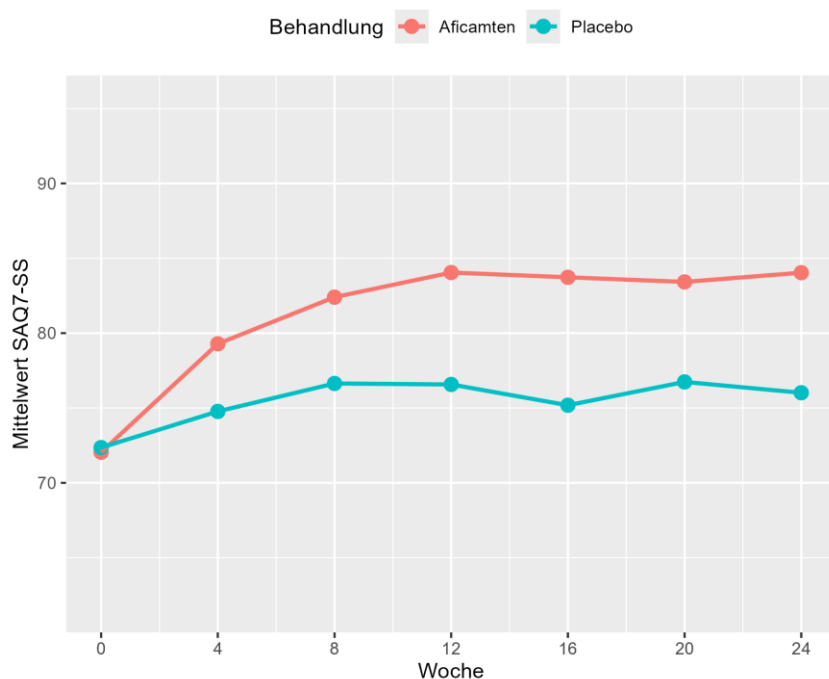


Abbildung 4-32: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Gesamtscores im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

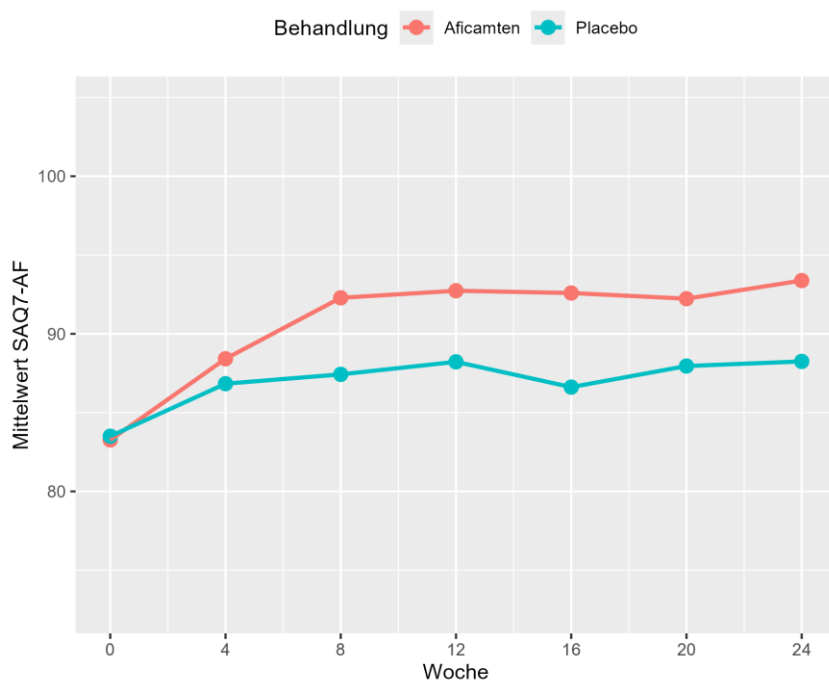


Abbildung 4-33: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Angina Frequency Scores im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

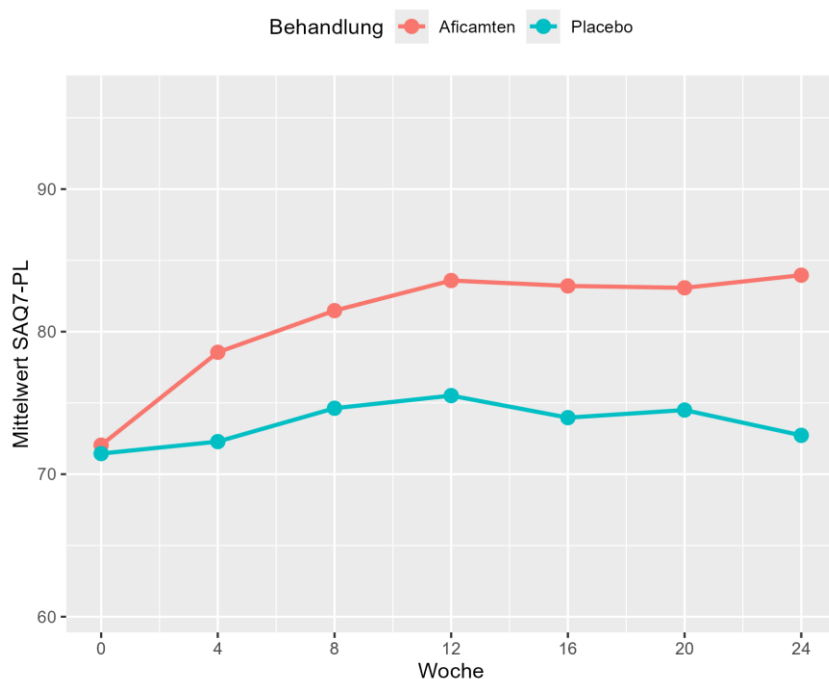


Abbildung 4-34: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Physical Limitation Scores im Studienverlauf – Studie SEQUOIA-HCM

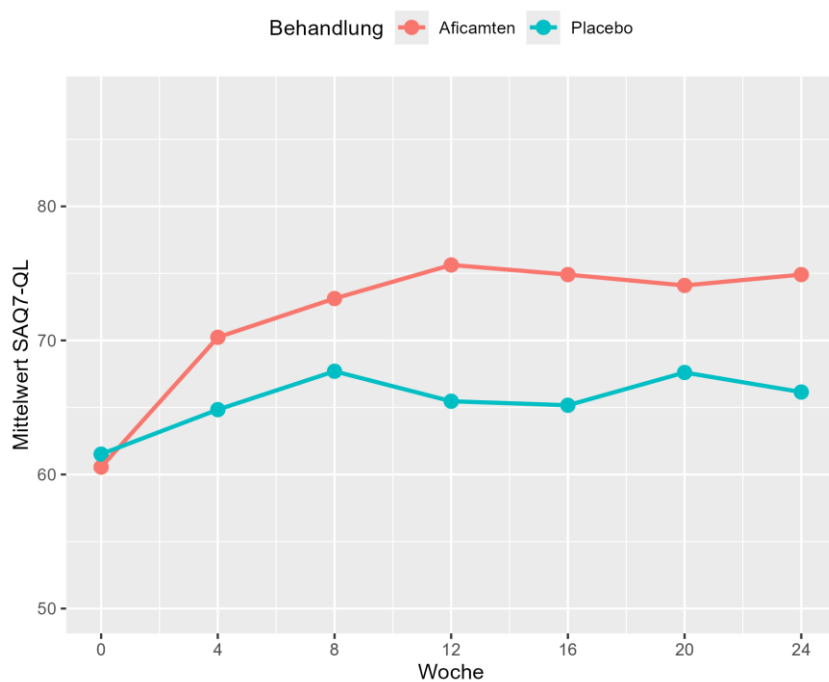


Abbildung 4-35: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Lebensqualität-Scores im Studienverlauf– Studie SEQUOIA-HCM

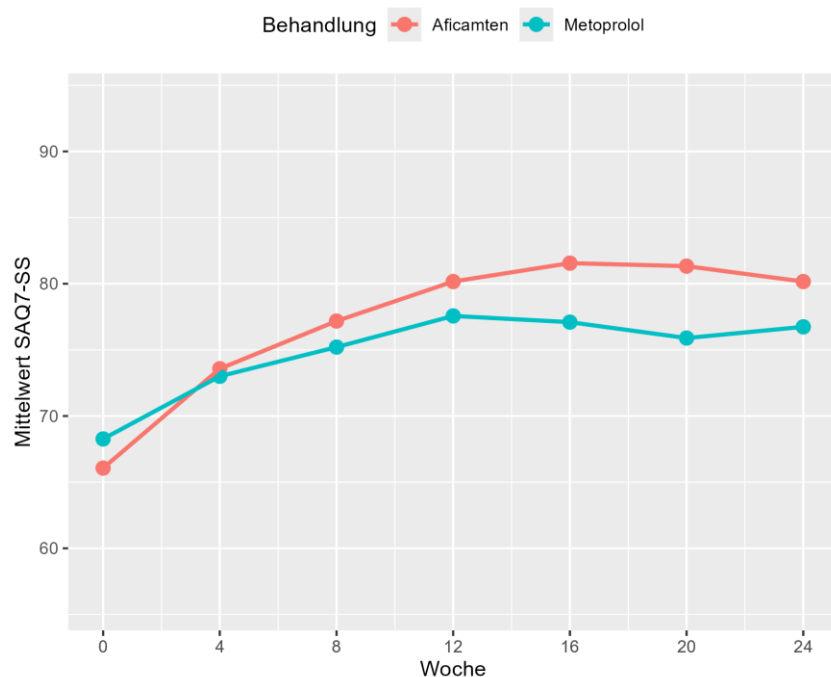


Abbildung 4-36: Abbildung 4-37: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Gesamtscores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

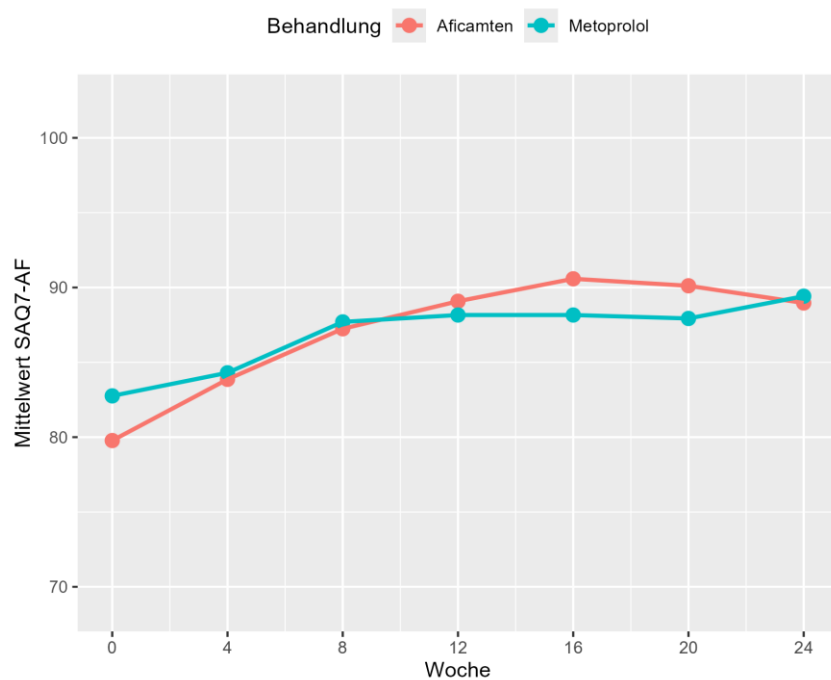


Abbildung 4-38: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Angina Frequency Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

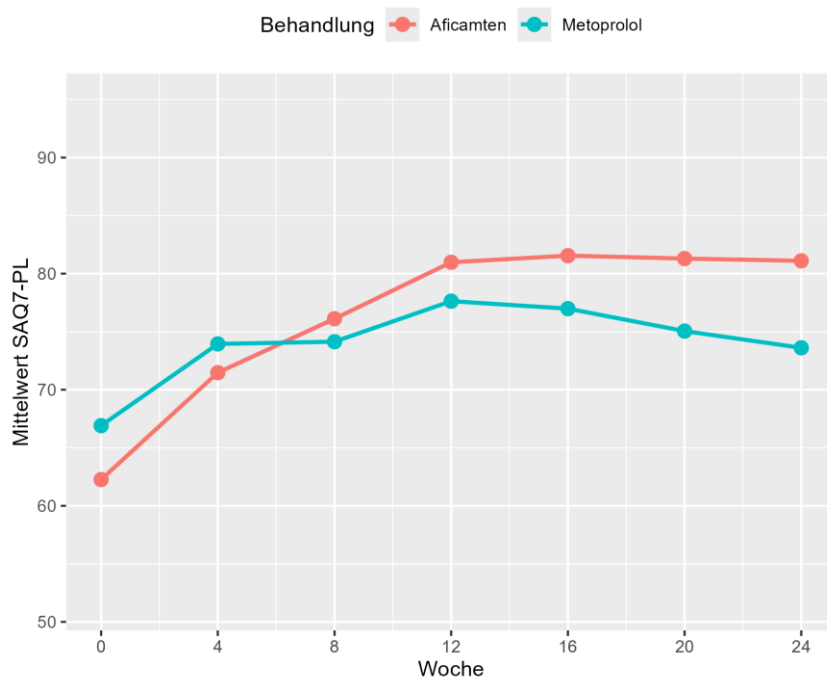


Abbildung 4-39: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Physical Limitation Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

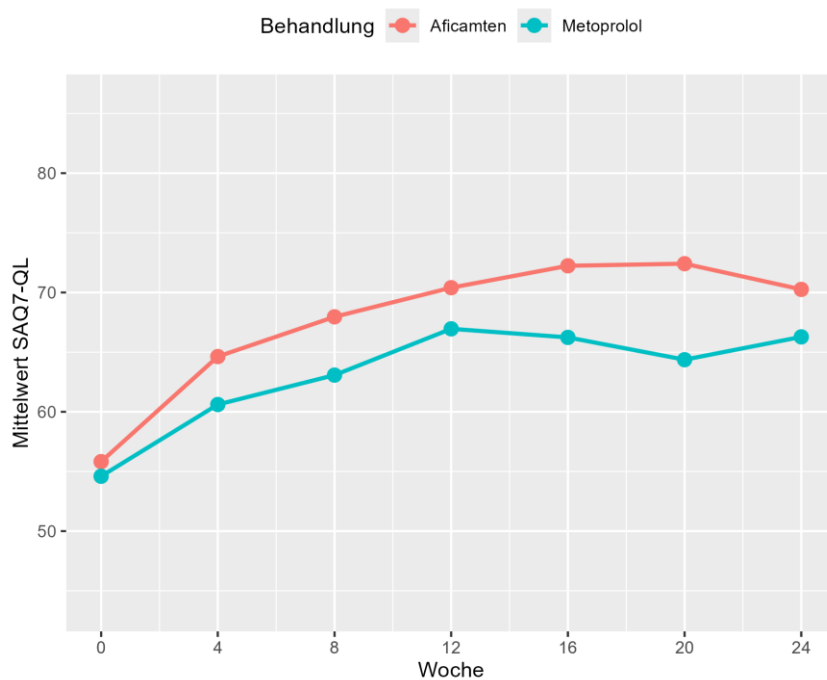


Abbildung 4-40: Veränderung des Mittelwerts des SAQ-7 Lebensqualität-Scores im Studienverlauf – Studie MAPLE-HCM

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-82: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte in den eingeschlossenen Studien nach internationalen Standards gemäß Good Clinical Practice. Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen und stellt eine valide Erhebung sicher. UE wurden in der Studie SEQUOIA-HCM im gesamten Studienverlauf ab der ersten Gabe der Studienmedikation kontinuierlich erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Die Kodierung der UE erfolgte nach dem etablierten und anerkannten MedDRA in der Version 26.0. Der Schweregrad der UE wurde entsprechend den folgenden Kriterien bewertet: • Milde UE: Das Ereignis wird durch den Patienten gespürt. Es beeinflusst jedoch seine alltäglichen Aktivitäten nicht und bedarf keiner Behandlung. • Mittelschwere UE: Das Ereignis führt bei dem Patienten zu Unwohlsein. Das Ausüben alltäglicher Aktivitäten ist durch das Ereignis beeinflusst und eine Behandlung ist indiziert. • Schwere UE: Das Ereignis verursacht spürbare Beschwerden und beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten. Es kann sein, dass der Patient nicht in der Lage ist, die Studie fortzusetzen, und eine Behandlung oder ein Eingriff erforderlich ist. Schwerwiegende UE waren nach internationalen Standards definiert als UE, die: - zum Tode führen; - die lebensbedrohlich waren, d. h., dass der Patient nach Ansicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Ereignisses ein unmittelbares Risiko zu sterben hatte (dies umfasst jedoch keine Ereignisse, die hypothetisch tödlich sein konnten, wären sie schwerer gewesen); - die einen stationären Krankenhausaufenthalt notwendig gemacht oder verlängert haben; - die in einer andauernden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität resultierten; - die zu kongenitalen Fehlbildungen oder zu Geburtsdefekten führten; - die ein wichtiges medizinisches Ereignis waren. <u>Auswertungen im Dossier</u> Folgende Auswertungen werden als mittels binärer Analysen dargestellt: • Gesamtrate an UE unabhängig vom Schweregrad • Gesamtrate an schweren UE • Gesamtrate an SUE • Gesamtrate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE Zusätzlich werden folgende Auswertungen zu UE dargestellt: • UE nach SOC und PT entsprechend der Modulvorlage für alle Gesamtraten Die deskriptive Darstellung der Behandlungsabbrüche nach SOC und PT befindet sich in Anhang 4-G Die UE-Gesamtraten wurden mittels stratifizierter CMH-Methode und Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des RR, OR und der RD und der dazugehörigen 95-%-KI und p-Werte analysiert. Eine Ausnahme stellen die Auswertung der UE nach SOC/PT dar. Hier wurden RR, OR und RD unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel bestimmt. Alle Auswertungen zu UE wurden auf dem SAF durchgeführt.
MAPLE-HCM	Die Operationalisierung für die Endpunkte zur Verträglichkeit war für die Studie MAPLE-HCM identisch zur Studie SEQUOIA-HCM (siehe oben in dieser Tabelle). Das MedDRA kam in der Version 27.0 zu Anwendung in der Kodierung der UE.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAF: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE	

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	niedrig	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig
MAPLE-HCM	niedrig	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						
1: Die Analysen zu den Verträglichkeitsendpunkten wurden basierend auf dem SAF durchgeführt, welches die übliche und valide Vorgehensweise ist. Eine Verzerrung ist hierdurch dennoch nicht anzunehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM als niedrig bewertet. Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit wurden auch die Endpunkte zur Verträglichkeit verblindet erhoben. Die Auswertungen wurden anhand des SAF vorgenommen, das alle Patienten entsprechend der ihnen verabreichten Studienmedikation betrachtet. Dies stellt die übliche und valide Vorgehensweise bei der Auswertung von Verträglichkeitsendpunkten dar. In den Studien EXPLORER-HCM und MAPLE-HCM waren die ITT-Population und das SAF jedoch identisch, sodass aus der Abweichung vom ITT-Prinzip kein Verzerrungspotenzial entsteht. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

UE-Gesamtraten

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-84: Ergebnisse zum Endpunkt *Verträglichkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten – Studie SEQUOIA-HCM

UE-Gesamtraten				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
UE unabhängig vom Schweregrad				
105/142 (73,9)	99/140 (70,7)	1,05 [0,91; 1,21] 0,5475	1,18 [0,69; 1,99] 0,5497	0,03 [-0,07; 0,14] 0,5442
Schwere UE				
8/142 (5,6)	10/140 (7,1)	0,78 [0,32; 1,91] 0,5849	0,77 [0,29; 2,00] 0,5836	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,6043
SUE				
8/142 (5,6)	13/140 (9,3)	0,60 [0,26; 1,42] 0,2453	0,58 [0,23; 1,45] 0,2393	-0,04 [-0,10; 0,02] 0,2424
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
1/142 (0,7)	2/140 (1,4)	0,48 [0,04; 5,25] 0,5454	0,47 [0,04; 5,41] 0,5385	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,5540
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				

UE-Gesamtraten				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Es traten keine Todesfälle in der Studie SEQUOIA-HCM auf. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie SEQUOIA-HCM waren bezüglich der UE-Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Aficamten und Placebo feststellbar. Sowohl für schwere UE, SUE als auch Behandlungsabbrüche aufgrund UE zeigten sich jedoch numerische Vorteile für Aficamten. Vor dem Hintergrund, dass in beiden Armen eine Hintergrundtherapie mit Betablockern und CCB gegeben wurde, ist somit festzustellen, dass Aficamten gut verträglich ist.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-85: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE-Gesamtraten – Studie MAPLE-HCM

UE-Gesamtraten				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
UE unabhängig vom Schweregrad				
65/88 (73,9)	66/87 (75,9)	0,97 [0,82; 1,15] 0,7620	0,90 [0,45; 1,79] 0,7629	-0,02 [-0,15; 0,11] 0,7605

UE-Gesamtraten				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Schwere UE				
9/88 (10,2)	4/87 (4,6)	2,19 [0,71; 6,75] 0,1729	2,36 [0,69; 8,07] 0,1628	0,06 [-0,02; 0,13] 0,1524
SUE				
7/88 (8,0)	6/87 (6,9)	1,14 [0,40; 3,28] 0,8051	1,15 [0,37; 3,55] 0,8052	0,01 [-0,07; 0,09] 0,7895
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
0/88 (0,0)	3/87 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0770	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0779
Todesfälle aufgrund von UE				
1/88 (1,1)	0/87 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.] 0,3272	0,01 [-0,01; 0,03] 0,3145
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie MAPLE-HCM waren bezüglich der UE-Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Aficamten und Placebo feststellbar. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten unter Aficamten nicht auf. Es kam im Aficamten-Arm zu einem Todesfall aufgrund von UE: Eine multimorbide 69-jährige Frau erlitt einen plötzlichen Tod, dessen Ursache unklar ist. Der Tod wird als nicht im Zusammenhang mit Aficamten eingeschätzt, da keine Anzeichen einer systolischen Funktionsstörung vorlagen, sich die NT-proBNP- und hs-cTnI-Werte gegenüber Baseline verbessert hatten und die

Plasmakonzentrationen von Aficamten in Woche 4 im erwarteten Bereich lagen und mit jeder protokollgemäßen Dosiserhöhung angemessen anstiegen.

UE nach SOC und PT

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT – Studie SEQUOIA-HCM

UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^a	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
SOC: Gefäßerkrankungen/ PT: Hypertonie				
11/142 (7,7)	3/140 (2,1)	3,62 [1,03; 12,68] 0,0448	3,83 [1,05; 14,05] 0,0514	0,06 [0,01; 0,11] 0,0283
^a RR, OR und RD wurden unadjustiert mittels Vierfeldertafel berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

Bezüglich der UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene von SOC und PT ergab sich in der Studie SEQUOIA-HCM ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Aficamten für das PT Hypertonie (RR [95-%-KI]: 3,62 [1,03; 12,68]; p = 0,0448).

Tabelle 4-87: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie SEQUOIA-HCM

Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
0/142 (0,0)	1/140 (0,7)	0,33 [0,01; 8,00] 0,4945	0,33 [0,01; 8,08] 0,4965	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3156
SOC: Erkrankungen des Nervensystems/ PT: Verlust des Bewusstseins				
0/142 (0,0)	1/140 (0,7)	0,33 [0,01; 8,00] 0,4945	0,33 [0,01; 8,08] 0,4965	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3156
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
0/142 (0,0)	1/140 (0,7)	0,33 [0,01; 8,00] 0,4945	0,33 [0,01; 8,08] 0,4965	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3156
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)/ PT: Akute lymphatische Leukämie				
0/142 (0,0)	1/140 (0,7)	0,33 [0,01; 8,00] 0,4945	0,33 [0,01; 8,08] 0,4965	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3156
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
1/142 (0,7)	0/140 (0,0)	2,96 [0,12; 72,00] 0,5055	2,98 [0,12; 73,75] 1,0000	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3156
SOC: Psychiatrische Erkrankungen/ PT: Paranoia				
1/142 (0,7)	0/140 (0,0)	2,96 [0,12; 72,00] 0,5055	2,98 [0,12; 73,75] 1,0000	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3156
^a RR, OR und RD wurden unadjustiert mittels Vierfeldertafel berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				

Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT				
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^a	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis				

Es ergaben sich keine UE auf Ebene von SOC und PT die in einem der Studienarme gehäuft zu Behandlungsabbrüchen geführt haben.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-88: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT – Studie MAPLE-HCM

UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^a	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
15/88 (17,0)	27/87 (31,0)	0,55 [0,31; 0,96] 0,0351	0,46 [0,22; 0,94] 0,0346	-0,14 [-0,26; -0,01] 0,0283
SOC: Erkrankungen des Nervensystems/ PT: Schwindelgefühl				
6/88 (6,8)	15/87 (17,2)	0,40 [0,16; 0,97] 0,0432	0,35 [0,13; 0,95] 0,0383	-0,10 [-0,20; -0,01] 0,0320
^a RR, OR und RD wurden unadjustiert mittels Vierfeldertafel berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.				
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

Bezüglich der UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene von SOC und PT ergaben sich in der Studie MAPLE-HCM statistisch signifikante Vorteile für Aficamten im Vergleich zu Metoprolol für das SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 0,55 [0,31; 0,96]; $p = 0,0351$) und das diesem SOC untergeordnete PT Schwindelgefühl (RR [95%-KI]: 0,40 [0,16; 0,97]; $p = 0,0432$).

Tabelle 4-89: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT – Studie MAPLE-HCM

Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145
SOC: Erkrankungen des Nervensystems/ PT: Ischämischer Schlaganfall				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145
SOC: Gefäßerkrankungen				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145
SOC: Gefäßerkrankungen/ PT: Hypotonie				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145

Behandlungsabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT				
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^a	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen/ PT: Humerusfraktur				
0/88 (0,0)	1/87 (1,1)	0,33 [0,01; 7,98] 0,4949	0,33 [0,01; 8,11] 0,4971	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3145
^a RR, OR und RD wurden unadjustiert mittels Vierfeldertafel berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis				

Es ergaben sich keine UE auf Ebene von SOC und PT die in einem der Studienarme gehäuft zu Behandlungsabbrüchen geführt haben.

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

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁹ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen

Tabellen 4-90 bis 4-92: geben eine Übersicht über die für das Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM. Die verwendete Methodik für die Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Es werden für alle relevanten Endpunkte die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Interaktion sowie die Subgruppenanalysen für weitere ergänzende Endpunkte sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Metaanalysen

Zur Diskussion der Machbarkeit einer Meta-Analyse der beiden vorliegenden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppen – RCT

Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklas- se zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET- Variante (Fahrradergome- ter vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedika- tion ^a (Ja vs. nein)	HOCM-Status ^b (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Morbidität							
<i>Klinisches Ansprechen</i>							
pVO ₂	●	●	○	●	●	●	●
LVOT-G post-Valsalva	●	●	○	●	●	●	●
LVOT-G in Ruhe	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg	●	●	○	●	●	●	○
NYHA-Funktionsklasse (Verbesserung um > 1 NYHA-Funktionsklasse)	●	●	○	●	●	●	●
Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	○	○	○	○	○	○	○
Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA- Funktionsklasse	○	○	○	○	○	○	○
SRT-Eignung	○	○	○	○	○	○	○
<i>Allgemeine Symptomatik (PGI-C)</i>							
Jegliche Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○
Mindestens starke Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklas- se zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET- Variante (Fahrradergome- ter vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedika- tion ^a (Ja vs. nein)	HOCM-Status ^b (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)							
Verbesserung zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)							
Maximalbelastung in Watt	●	●	○	●	●	●	○
Ventilatorische Effizienz (VE/VCO ₂ -Steigung)	○	○	○	○	○	○	○
Kreislaufleistung (VO ₂ × systolischer Blutdruck)	○	○	○	○	○	○	○
VAT	○	○	○	○	○	○	○
OUES	○	○	○	○	○	○	○
Maximale Belastungszeit	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Abbruch der CPET	○	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR)							
LVEF	○	○	○	○	○	○	○
LVESV	○	○	○	○	○	○	○
LVEDV	○	○	○	○	○	○	○
LAVI	●	●	○	●	●	○	●
LVMi	●	●	○	●	●	○	●

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklas- se zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET- Variante (Fahrradergome- ter vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedika- tion ^a (Ja vs. nein)	HOCM-Status ^b (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Septumwanddicke (nur CMR)	○	○	○	○	○	○	○
Laterale Wanddicke (nur CMR)	○	○	○	○	○	○	○
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels (nur CMR)	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende							
NT-proBNP	●	●	○	●	●	○	●
Hs-cTnI	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ							
KCCQ-CSS	●	●	○	●	●	●	●
KCCQ-TSS	○	○	○	○	○	○	○
KCCQ-OSS	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ- CSS/ -TSS und -OSS	○	○	○	○	○	○	○
SAQ-7							
SAQ-7 Gesamt-Score	○	○	○	○	○	○	○
Anginafrequenz-Score	○	○	○	○	○	○	○
Physische-Limitationen- Score	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklas- se zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET- Variante (Fahrradergome- ter vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedika- tion ^a (Ja vs. nein)	HOCM-Status ^b (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Lebensqualität-Score	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einer klinischen relevanten Verbesserung der vier oben genannten Scores des SAQ- 7	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit ○							
UE unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○
UE unabhängig vom Schweregrad: PT: Hypertonie	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ^a Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in der Studie SEQUOIA-HCM, daher nur für diese Studie durchgeführt ^b Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in der Studie MAPLE-HCM, daher nur für diese Studie durchgeführt CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VAT: ventilatorische anaerobe Schwelle							

Stellen Sie anschließend in Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen – RCT

In den folgenden Abschnitten werden die Interaktions-p-Werte aller durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

Studie SEQUOIA-HCM die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen – RCT

In den folgenden Abschnitten werden die Interaktions-p-Werte aller durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

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

4.3.1.3.2.2.1 Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA-HCM

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50– 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
Morbidität						
<i>Klinisches Ansprechen</i>						
pVO ₂	0,0017	0,1209	0,1841	0,3784	0,0062	0,1822
LVOT-G post-Valsalva	0,2098	0,8997	0,1342	0,3712	0,5943	0,5318
LVOT-G in Ruhe ^a	0,7119	0,7222	0,2951	0,1541	0,4339	0,5062
NYHA-Funktionsklasse (Verbesserung um > 1 NYHA-Funktionsklasse)	0,0486	0,6559	0,1100	0,0745	0,8016	0,3581
Ansprechen auf pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	0,9836	0,7925	0,1181	0,2737	0,2136	0,4231
Ansprechen bezüglich LVOT-G und Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse	0,5429	n.d.	0,5836	0,5160	0,8906	0,5599
SRT-Eignung	0,0795	0,9261	0,5851	n.d.	0,3623	0,2659
<i>Allgemeine Symptomatik (PGI-C)</i>						
Jegliche Verbesserung	0,8494	0,3804	0,4283	0,3932	0,6433	0,4109
Mindestens starke Verbesserung	0,5225	0,2925	0,0826	0,3516	0,3779	0,4402
Jegliche Verschlechterung	n.d.	0,8150	0,3687	0,9966	0,4726	n.d.
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>						
Verbesserung zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline	0,5512	0,0844	0,4120	0,7298	0,7583	0,8095

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
Klinisch relevante Verbesserung (MID 15 %)	0,2677	0,4893	0,0700	0,4468	0,4718	0,0782
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)						
Maximalbelastung in Watt	0,1143	0,0556	0,1196	0,1044	0,0002	0,8630
Ventilatorische Effizienz (VE/VCO ₂ -Steigung)	0,6991	0,5031	0,9857	0,5098	0,1355	0,8532
Kreislaufleistung (VO ₂ × systolischer Blutdruck)	< 0,0001	0,0657	0,0309	0,7645	0,1114	0,2059
VAT	0,0399	0,0188	0,8689	0,3263	0,0021	0,2241
OUES	0,0001	0,2179	0,8574	0,0983	0,0246	0,6340
Maximale Belastungszeit	0,1610	0,3581	0,0225	0,2124	0,0004	0,5568
Zeit bis zum Abbruch der CPET	0,0971	0,2757	0,2442	0,8697	0,5862	0,5095
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR)						
LVEF (TTE)	0,3328	0,8300	0,7303	0,1299	0,4242	0,7154
LVEF (CMR)	0,2890	0,7875	0,6229	0,1561	0,5232	0,8541
LVESV (TTE)	0,5821	0,6786	0,8712	0,9932	0,4087	0,5376
LVESV (CMR)	0,0880	0,8571	0,6232	0,8464	0,6798	0,5693
LVEDV (TTE)	0,4315	0,4428	0,6797	0,5448	0,8243	0,6766
LVEDV (CMR)	0,3448	0,5729	0,6094	0,6543	0,6532	0,2990
LAVI (TTE)	0,3589	0,3424	0,7298	0,9193	0,5373	0,0341
LAVI (CMR)	0,2214	0,3508	0,3310	0,9017	0,0536	0,3943
LVMI (TTE)	0,3013	0,7383	0,2881	0,8058	0,7425	0,7325

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
LVMI (CMR)	0,4028	0,8401	0,7300	0,7561	0,4372	0,1365
Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg	0,4492	0,7427	0,4678	0,4015	0,5217	0,3374
Septumwanddicke (nur CMR)	0,2719	0,0541	0,6458	0,3001	0,3444	0,3399
Laterale Wanddicke (nur CMR)	0,6172	0,9829	0,1251	0,3261	0,5042	0,4536
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels (nur CMR)	0,9372	0,1300	0,3632	0,7838	0,3182	0,5568
Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende						
NT-proBNP	0,6596	0,0018	0,1266	0,9097	0,5461	0,3762
NT-proBNP (Proportionale Reduktion)	0,8962	0,0282	0,1513	0,9645	0,8724	0,6218
Hs-cTnI (Proportionale Reduktion)	0,0689	0,2551	0,9978	0,5621	0,0449	0,0305
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
KCCQ						
<i>Veränderung zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (MMRM)</i>						
KCCQ-CSS	0,8305	0,0620	0,8054	0,1372	0,9486	0,6944
KCCQ-TSS	0,8267	0,2251	0,8307	0,3366	0,4810	0,6374
KCCQ-OSS	0,5936	0,1135	0,6270	0,3791	0,8775	0,7191
<i>Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (MID = 15 %)^a</i>						
KCCQ-CSS	0,8862	0,5017	0,3324	0,3547	0,6117	0,1254

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50– 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
KCCQ-TSS	0,8382	0,8633	0,3492	0,5138	0,3018	0,4572
KCCQ-OSS	0,8608	0,8215	0,1494	0,6878	0,4067	0,2891
SAQ-7						
<i>Veränderung zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (MMRM)</i>						
SAQ-7 Gesamt-Score	0,3941	0,3171	0,1060	0,9691	0,3543	0,7778
Anginafrequenz-Score	0,5357	0,7949	0,1220	0,1307	0,0498	0,5157
Physische-Limitationen- Score	0,2813	0,1583	0,6711	0,3519	0,8330	0,8306
Lebensqualität-Score	0,7378	0,5580	0,0177	0,4306	0,4623	0,9147
<i>Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (MID = 15 %)</i>						
SAQ-7 Gesamt-Score	0,6573	0,6792	0,0432	0,6952	0,7309	0,6891
Anginafrequenz-Score	0,0670	0,4924	0,0518	0,8426	0,2112	0,2745
Physische-Limitationen- Score	0,7793	0,1290	0,1134	0,4719	0,2540	0,0710
Lebensqualität-Score	0,7453	0,9567	0,0021	0,4018	0,2274	0,4343

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
Verträglichkeit^o						
UE unabhängig vom Schweregrad	0,2992	0,6575	0,8437	0,8350	0,7750	0,9979
Schwere UE	0,1936	0,8692	0,9278	0,0554	0,0599	0,9645
SUE	0,5989	0,0304	0,7695	0,0852	0,9605	0,3103
UE unabhängig vom Schweregrad: PT: Hypertonie	n.d.	n.d.	0,5992	0,5785	0,5548	n.d.
^a Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Auswertungen mit MIDDs von 5 %, 10 % und 20 % sind Anhang 4-G zu entnehmen. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VAT: ventilatorische anaerobe Schwelle						

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

4.3.1.3.2.2 Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MAPLE-HCM

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	HOCM-Status (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Morbidität						
<i>Klinisches Ansprechen</i>						
pVO ₂	0,7382	0,3570	0,9176	0,1968	0,9802	0,3886
LVOT-G post-Valsalva	0,1493	0,1661	0,9028	0,5382	0,4035	0,8815
LVOT-G in Ruhe ^a	0,4894	0,6940	0,1064	0,8363	0,7754	0,1637
Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg	0,6751	0,2835	0,9785	0,3901	0,5065	0,3852
NYHA-Funktionsklasse (Verbesserung um > 1 NYHA-Funktionsklasse)	0,1356	0,8953	0,0090	0,0017	0,6456	0,5059
Ansprechen auf pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	0,5171	0,5540	0,2383	0,6328	0,4548	n. d.
Ansprechen bezüglich LVOT-G und Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse	0,7111	0,5579	0,1275	0,5239	0,2076	n. d.
Ansprechen bezüglich LVOT-G und NYHA-Funktionsklasse I	0,8030	0,7205	0,1609	n. d.	n. d.	n. d.
SRT-Eignung	0,6042	0,1462	0,3860	n. d.	0,0656	0,6122

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	HOCM-Status (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Allgemeine Symptomatik (PGI-C)						
Jegliche Verbesserung	0,4471	0,3298	0,0932	0,5453	0,5099	0,1506
Mindestens starke Verbesserung	0,0372	0,8908	0,0839	0,0130	0,5254	0,9292
Jegliche Verschlechterung	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)						
Verbesserung zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline	0,0642	0,8527	0,1975	0,6643	0,6583	0,1077
Klinisch relevante Verbesserung (MID = 15 %)	0,7671	0,1044	0,5431	0,7752	0,1862	0,4063
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)						
Maximalbelastung in Watt	0,4187	0,1796	0,3678	0,8629	0,6456	0,6257
Ventilatorische Effizienz (VE/VCO ₂ -Steigung)	0,5694	0,4439	0,2195	0,4947	0,3299	0,8022
Kreislaufleistung (VO ₂ × systolischer Blutdruck)	0,4943	0,3276	0,2478	0,0993	0,3834	0,9345
VAT	0,2287	0,5788	0,4153	0,2367	0,5817	0,4102
OUES	0,9927	0,1917	0,9088	0,6666	0,3760	0,9432
Maximale Belastungszeit	0,3540	0,6430	0,3406	0,4674	0,7032	0,6440
Zeit bis zum Abbruch der CPET	0,6234	0,0602	0,9323	0,6887	0,8072	0,1249

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	HOCM-Status (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der Herzstruktur und Funktion zu Behandlungsende (TTE und CMR)						
LVEF (TTE)	0,4320	0,8549	0,6344	0,0937	0,8786	0,9656
LVESV (TTE)	0,1775	0,9558	0,4952	0,5595	0,1840	0,8464
LVEDV (TTE)	0,1039	0,8202	0,2447	0,8869	0,0425	0,8911
LAVI (TTE)	0,8492	0,5008	0,7054	0,7142	0,2864	0,2731
LVMI (TTE)	0,6957	0,3901	0,8806	0,6348	0,4873	0,4039
Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende						
NT-proBNP	0,0112	0,0028	0,4564	0,0090	0,2647	0,7376
NT-proBNP (Proportionale Reduktion)	0,1416	0,2046	0,1981	0,1780	0,1219	0,5512
Hs-cTnI (Proportionale Reduktion)	0,8459	0,7770	0,2028	0,5760	0,7248	0,3275
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
KCCQ						
Veränderung zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (MMRM)						
KCCQ-CSS	0,1754	0,8850	0,0082	0,4184	0,5139	0,2918
KCCQ-TSS	0,1208	0,9007	0,0134	0,3135	0,5505	0,4242
KCCQ-OSS	0,0113	0,8639	0,0213	0,3807	0,3595	0,1276
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (15 %)^a						
KCCQ-CSS	0,4142	0,1931	0,2755	0,2757	0,5389	0,6561
KCCQ-TSS	0,4731	0,7580	0,2587	0,0603	0,3741	0,5735
KCCQ-OSS	0,5269	0,3882	0,0219	0,0275	0,4809	0,6567

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50– 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA- Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	HOCM-Status (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
SAQ-7						
<i>Veränderung zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (MMRM)</i>						
SAQ-7 Gesamt-Score	0,1272	0,9139	0,0035	0,8956	0,6619	0,2145
Anginafrequenz-Score	0,1653	0,7309	0,0044	0,6906	0,8368	0,5502
Physische-Limitationen- Score	0,6407	0,9415	0,0173	0,9680	0,3877	0,2057
Lebensqualität-Score	0,0221	0,6187	0,0059	0,9004	0,9724	0,2904
<i>Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (MID = 15 %)</i>						
SAQ-7 Gesamt-Score	0,4106	0,8770	0,0201	0,6749	0,6771	0,5511
Anginafrequenz-Score	0,9730	0,8764	0,1810	0,2203	0,4480	0,3714
Physische-Limitationen- Score	0,7867	0,8561	0,0719	0,6303	0,1688	0,1499
Lebensqualität-Score	0,3018	0,7296	0,0298	0,6066	0,5840	0,1356

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	HOCM-Status (Kürzlich diagnostiziert vs. chronisch)
Verträglichkeit^o						
UE unabhängig vom Schweregrad	0,7781	0,9792	0,0760	0,2299	0,7332	0,2957
Schwere UE	0,4043	0,2690	0,9440	0,6129	0,5414	n. d.
SUE	0,4390	0,4245	0,7858	0,9467	0,3729	0,4458
^a Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Auswertungen mit MIDs von 5 %, 10 % und 20 % sind Anhang 4-G zu entnehmen. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SRT: Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VAT: ventilatorische anaerobe Schwelle						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zum klinischen Ansprechen

4.3.1.3.2.3.1.1 Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline						
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Altersgruppe						
≤ 49 Jahre						
29 2 (6,9)	4,20 (0,8)	33 2 (6,1)	-0,19 (0,6)	4,40 [2,49; 6,30] < 0,0001	1,28 [0,71; 1,85]	0,0017
50–64 Jahre						
56 2 (3,6)	1,49 (0,4)	51 5 (9,8)	0,54 (0,4)	0,96 [-0,18; 2,09] 0,0980	0,34 [-0,06; 0,74]	0,0017
≥ 65 Jahre						
57 5 (8,8)	1,22 (0,3)	56 3 (5,4)	-0,15 (0,3)	1,37 [0,50; 2,25] 0,0022	0,62 [0,22; 1,03]	0,0017

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline						
Aficamten		Placebo		Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N m (%)	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
CPET-Variante						
Fahrradergometer						
64 7 (10,9)	1,15 (0,4)	63 2 (3,2)	-0,09 (0,4)	1,24 [0,23; 2,25] 0,0158	0,46 [0,09; 0,82]	0,0062
Laufband						
78 2 (2,6)	2,57 (0,4)	77 8 (10,4)	0,28 (0,4)	2,29 [1,30; 3,28] < 0,0001	0,76 [0,42; 1,10]	0,0062
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. Als Kovariaten wurden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, der Baseline-Wert und das Körpergewicht verwendet. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; m: Anzahl imputierter Patienten; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SE: Standardfehler						

Fazit zum Endpunkt Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Für den Endpunkt ergab sich in der Studie SEQUOIA-HCM in den Subgruppenanalysen zum Alter und zur CPET-Varianten ein Interaktions-p-Wert < 0,05 (siehe Tabelle 4-93).

Für das Subgruppenmerkmal Alter waren die Effekte in der Subgruppe der Patienten ≤ 49 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Aficamten (p < 0,0001 bzw. p = 0,0022). Für Patienten im Alter von 50–64 Jahre war der Effekt nicht signifikant. Es ist keine biologische, medizinische bzw. physiologische Rationale bekannt, die den Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, und den hier definierten Subgruppentrennwerten erklärt. Zudem handelt es sich bei der hier untersuchten Subgruppeneinteilung um eine post-hoc definierte Einteilung, um die Subgruppenanalysen nach Alter für den indirekten Vergleich mit Mavacamten (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2) zu ermöglichen.

Für das Subgruppenmerkmal CPET-Variante waren die Effekte in beiden untersuchten Subgruppen (Fahrradergometer vs. Laufband) gleichgerichtet und jeweils statistisch signifikant zugunsten von Aficamten. Es existiert keine Rationale, dass Patienten, die ihre CPET auf dem Laufband bzw. Fahrradergometer absolvieren, unterschiedlich deutlich von der Therapie mit Aficamten profitieren.

Es ist für den Endpunkt pVO₂ von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen. Für die übrigen Subgruppenanalysen des Endpunkts lagen keine signifikanten Interaktionsterme vor.

4.3.1.3.2.3.1.2 NYHA-Funktionsklasse

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt NYHA-Funktionsklasse – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a	Interaktions-p-Wert
Altersgruppe					
≤ 49 Jahre					
19/29 (65,5) 2/29 (6,9)	4/33 (12,1) 1/33 (3,0)	4,43 [1,56; 12,51] 0,0050	10,20 [2,59; 40,16] 0,0004	0,53 [0,33; 0,74] < 0,0001	0,0486
50–64 Jahre					
28/56 (50,0) 0/56 (0,0)	7/51 (13,7) 1/51 (2,0)	3,47 [1,71; 7,04] 0,0006	6,19 [2,36; 16,28] 0,0001	0,36 [0,20; 0,52] < 0,0001	0,0486
≥ 65 Jahre					
36/57 (63,2) 1/57 (1,8)	23/56 (41,1) 1/56 (1,8)	1,59 [1,09; 2,30] 0,0155	2,66 [1,22; 5,77] 0,0127	0,22 [0,04; 0,40] 0,0160	0,0486
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.					

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio					

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt NYHA-Funktionsklasse – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
21/45 (46,7) 0/45 (0,0)	5/48 (10,4) 0/48 (0,0)	4,18 [1,77; 9,89] 0,0011	7,69 [2,47; 23,90] 0,0002	0,36 [0,19; 0,53] < 0,0001	0,0090
USA					
24/43 (55,8) 1/43 (2,3)	18/39 (46,2) 1/39 (2,6)	1,16 [0,76; 1,78] 0,4897	1,38 [0,56; 3,38] 0,4876	0,10 [-0,12; 0,31] 0,3800	0,0090
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline					
II					

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
28/63 (44,4) 0/63 (0,0)	6/60 (10,0) 0/60 (0,0)	4,63 [2,04; 10,52] 0,0002	8,27 [2,87; 23,83] < 0,0001	0,34 [0,20; 0,49] < 0,0001	0,0017
III/IV					
17/25 (68,0) 1/25 (4,0)	17/27 (63,0) 1/27 (3,7)	1,09 [0,74; 1,61] 0,6711	1,29 [0,39; 4,26] 0,6832	0,05 [-0,21; 0,31] 0,7021	0,0017
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio					

Fazit zum Endpunkt NYHA-Funktionsklasse

Studie SEQUOIA-HCM

Für den Endpunkt ergab sich in der Studie SEQUOIA-HCM in den Subgruppenanalysen zum Alter ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-94).

Für das Subgruppenmerkmal Alter waren die Effekte in allen untersuchten Subgruppen gleichgerichtet und jeweils statistisch signifikant. Der Effekt in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war jedoch vom Ausmaß leicht weniger ausgeprägt. Bezüglich der NYHA-Funktionsklasse profitieren somit Patienten aller untersuchten Altersgruppen signifikant von der Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Placebo.

Studie MAPLE-HCM

Für den Endpunkt ergab sich in der Studie MAPLE-HCM in den Subgruppenanalysen zur Region und zur NYHA-Funktionsklasse zu Baseline ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ (siehe Tabelle 4-95).

Für die Subgruppenanalyse zur Region waren die Effekte in den untersuchten Subgruppen gleichgerichtet. Der Effekt zugunsten von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol war hierbei nur für die Patienten außerhalb der USA signifikant.

Für die Subgruppe zur NYHA-Funktionsklasse waren die Effekte in den untersuchten Subgruppen ebenfalls gleichgerichtet. Der Effekt zugunsten von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol war hierbei nur für die Patienten mit NYHA-Funktionsklasse II signifikant.

Es existieren keine medizinischen Rationalen, dass Patienten in den USA bzw. Patienten in NYHA-Funktionsklassen III/IV weniger stark von der Therapie mit Aficamten (im Vergleich zu Metoprolol) in Bezug auf eine Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse profitieren. Es ist somit bei den signifikanten Interaktionstermen von Zufallseffekten auszugehen.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

Studie SEQUOIA-HCM

In der Studie SEQUOIA-HCM ergaben sich für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) keine Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm.

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Altersgruppe					
≤ 49 Jahre					
5/16 (31,2) 0/16 (0,0)	8/27 (29,6) 0/27 (0,0)	0,92 [0,39; 2,18] 0,8566	0,88 [0,20; 3,74] 0,8583	0,02 [-0,27; 0,30] 0,9113	0,0372
50–64 Jahre					
22/34 (64,7) 0/34 (0,0)	9/34 (26,5) 0/34 (0,0)	2,12 [1,16; 3,85] 0,0140	4,43 [1,48; 13,28] 0,0080	0,38 [0,16; 0,60] 0,0006	0,0372

Anteil an Patienten mit mindestens starker Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
≥ 65 Jahre					
24/38 (63,2) 1/38 (2,6)	3/26 (11,5) 2/26 (7,7)	5,57 [1,88; 16,48] 0,0019	22,90 [3,89; 134,71] < 0,0001	0,52 [0,32; 0,71] < 0,0001	0,0372
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline					
II					
39/63 (61,9) 0/63 (0,0)	10/60 (16,7) 0/60 (0,0)	3,80 [2,08; 6,92] < 0,0001	9,21 [3,77; 22,49] < 0,0001	0,45 [0,30; 0,60] < 0,0001	0,0130
III/IV					
12/25 (48,0) 1/25 (4,0)	10/27 (37,0) 2/27 (7,4)	1,24 [0,65; 2,37] 0,5201	1,46 [0,47; 4,52] 0,5277	0,11 [-0,16; 0,38] 0,4217	0,0130
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio					

Fazit zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

Studie MAPLE-HCM

Für den Endpunkt ergab sich in der Studie MAPLE-HCM in den Subgruppenanalysen zum Alter und zur NYHA-Funktionsklasse zu Baseline ein Interaktions-p-Wert < 0,05 (siehe Tabelle 4-96).

Für das Subgruppenmerkmal Alter waren die Effekte in der Subgruppe der Patienten im Alter von 50–64 Jahren bzw. ≥ 65 Jahren gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Aficamten ($p = 0,0080$ bzw. $p < 0,0001$). Für Patienten im Alter von ≤ 49 Jahren war kein signifikanter Behandlungseffekt festzustellen.

Für das Subgruppenmerkmal NYHA-Funktionsklasse zu Baseline waren die Effekte in den beiden untersuchten Subgruppen gleichgerichtet. Der Effekt war jedoch nur in der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Funktionsklasse II zu Baseline statistisch signifikant zugunsten von Aficamten ($p < 0,0001$). Für Patienten mit NYHA-Funktionsklasse III/IV zu Baseline liegt ein numerischer Vorteil für Aficamten vor.

Es existieren keine medizinischen Rationalen, dass die allgemeine Symptomatik, gemessen mittels des PGI-C, bei Patienten im Alter von ≤ 49 Jahren bzw. bei Patienten mit NYHA-Funktionsklasse III/IV zu Baseline weniger deutlich durch die Therapie mit Aficamten verbessert wird. Es ist daher von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen.

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende

Studie SEQUOIA-HCM

NT-proBNP

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – NT-proBNP – Studie SEQUOIA-HCM

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
Geschlecht								
Männlich								
84	81	-882,12 (64,1)	81	80	-221,24 (64,3)	-660,88 [-836,88; -484,89] < 0,0001	-1,14 [-1,48; -0,81]	0,0018

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Weiblich								
55	52	-1211,12 (100,4)	57	53	-27,43 (100,0)	-1183,69 [-1465,28; -902,09] < 0,0001	-1,62 [-2,06; -1,18]	0,0018
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; SE: Standardfehler								

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Proportionale Reduktion des NT-proBNP – Studie SEQUOIA-HCM

Proportionale Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSMR [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI] ^b	Inter- aktions- p-Wert
Geschlecht								
Männlich								
84	81	0,21 (1,1)	81	80	0,94 (1,1)	0,23 [0,19; 0,28] < 0,0001	-2,20 [-2,59; -1,81]	0,0282
Weiblich								
55	52	0,17 (1,1)	57	53	1,03 (1,1)	0,16 [0,13; 0,20] < 0,0001	-2,88 [-3,42; -2,33]	0,0282
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM und logarithmischer Transformation der Daten. Als Faktoren wurden log-Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. log-Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf den logarithmierten Daten. GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GSE: Geometrischer Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid								

Fazit zum Endpunkt NT-proBNP in der Studie SEQUOIA-HCM

Für die beiden Operationalisierungen der Endpunkte zum NT-proBNP (Reduktion bzw. proportionale Reduktion) ergaben sich in der Studie SEQUOIA-HCM in den Subgruppenanalysen zum Geschlecht Interaktions-p-Werte < 0,05 (siehe Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98).

Für beide Operationalisierungen waren die Effekte in den jeweiligen Subgruppen gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Aficamten. Der Effekt in der Subgruppe der weiblichen Patienten war hierbei jeweils deutlicher. Es liegt keine Rationale vor, dass weibliche Patienten in Bezug auf den Biomarker NT-proBNP deutlicher von der Therapie mit Aficamten

profitieren. Es ist daher von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen. Für die übrigen Subgruppenanalysen des Endpunkts lagen keine signifikanten Interaktionsterme vor.

Hs-cTnI

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Proportionale Reduktion des Hs-cTnI – Studie SEQUOIA-HCM

Proportionale Reduktion des Hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	N	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSMR [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI] ^b	Interaktions-p-Wert
CPET-Variante								
Fahrradergometer								
63	59	0,52 (1,1)	59	58	1,05 (1,1)	0,50 [0,42; 0,60] < 0,0001	-1,37 [-1,77; -0,97]	0,0449
Laufband								
76	74	0,61 (1,1)	72	68	0,96 (1,1)	0,64 [0,55; 0,74] < 0,0001	-0,98 [-1,33; -0,63]	0,0449
Betablocker in der Begleitmedikation								
ja								
84	81	0,66 (1,0)	80	77	1,03 (1,1)	0,64 [0,55; 0,73] < 0,0001	-1,03 [-1,36; -0,70]	0,0305
nein								
55	52	0,47 (1,1)	51	49	0,97 (1,1)	0,48 [0,39; 0,60] < 0,0001	-1,37 [-1,81; -0,94]	0,0305
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM und logarithmischer Transformation der Daten. Als Faktoren wurden log-Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. log-Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.								

Proportionale Reduktion des Hs-cTnI zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	N	N	GLSM (GSE) Änderung von Baseline ^a	GLSMR [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI] ^b	Inter- aktions- p-Wert
^b Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf den logarithmierten Daten. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; GLSM: Geometric-Least-Square Mean; GSE: Geometrischer Standardfehler; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis								

Fazit zum Endpunkt Hs-cTnI in der Studie SEQUOIA-HCM

Für den Endpunkt ergaben sich in der Studie SEQUOIA-HCM in den Subgruppenanalysen zur CPET-Variante und zur Begleitmedikation mit Betablockern Interaktions-p-Werte < 0,05 (siehe Tabelle 4-99).

Für beide Subgruppenmerkmale waren die Effekte in den jeweiligen Subgruppen gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Aficamten. Der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einer CPET auf einem Fahrradergometer bzw. der Subgruppe mit Patienten ohne Betablocker in der Begleitmedikation war hierbei jeweils deutlicher. Es liegt keine Rationale vor, dass die CPET-Variante oder die Begleitmedikation mit Betablockern in Bezug auf den Biomarker Hs-cTnI einen Einfluss auf das Ausmaß des Therapieeffekts mit Aficamten hat. Es ist daher von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen. Für die übrigen Subgruppenanalysen des Endpunkts lagen keine Effektmodifikationen vor.

Studie MAPLE-HCM***NT-proBNP***

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung prognostischer Biomarker zu Behandlungsende – Reduktion des NT-proBNP – Studie MAPLE-HCM

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Altersgruppe								
≤ 49 Jahre								
16	16	-374,33 (198,4)	27	27	369,51 (153,0)	-743,84 [-1246,19; - 241,49] 0,0047	-0,92 [-1,57; -0,27]	0,0112
50–64 Jahre								
34	34	-236,73 (83,6)	34	34	294,64 (83,6)	-531,37 [-768,94; - 293,80] < 0,0001	-1,08 [-1,59; -0,57]	0,0112
≥ 65 Jahre								
38	37	-862,48 (135,5)	26	25	388,43 (163,0)	-1250,92 [-1668,47; - 833,36] < 0,0001	-1,51 [-2,08; -0,93]	0,0112
Geschlecht								
Männlich								
52	52	-385,24 (63,1)	50	50	198,51 (65,3)	-583,75 [-760,83; - 406,67] < 0,0001	-1,26 [-1,69; -0,84]	0,0028
Weiblich								

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
36	35	-692,28 (154,2)	37	36	573,03 (148,6)	-1265,31 [-1683,64; - 846,99] < 0,0001	-1,39 [-1,91; -0,87]	0,0028
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline								
II								
63	63	-451,41 (68,6)	60	60	219,75 (70,5)	-671,17 [-863,05; - 479,29] < 0,0001	-1,22 [-1,61; -0,84]	0,0090
III/IV								
25	24	-701,20 (193,1)	27	26	697,90 (182,6)	-1399,10 [-1925,14; - 873,07] < 0,0001	-1,47 [-2,09; -0,84]	0,0090
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; SE: Standardfehler								

Fazit zum Endpunkt NT-proBNP in der Studie MAPLE-HCM

Für den Endpunkt ergaben sich in der Studie MAPLE-HCM in den Subgruppenanalysen zum Alter, zum Geschlecht und zur NYHA-Funktionsklasse zu Baseline Interaktions-p-Werte < 0,05 (siehe Tabelle 4-100).

Für alle drei Subgruppenmerkmale waren die Effekte in den jeweiligen Subgruppen gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Aficamten. Es liegen keine Rationalen vor, dass das Alter, das Geschlecht oder die NYHA-Funktionsklasse zu Baseline in Bezug auf den Biomarker NT-proBNP einen Einfluss auf das Ausmaß des Therapieeffekts mit Aficamten hat.

Es ist daher von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen. Für die übrigen Subgruppenanalysen des Endpunkts lagen keine Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Studie SEQUOIA-HCM

In der Studie SEQUOIA-HCM ergaben sich für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) keine Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm

MAPLE-HCM

KCCQ-CSS

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-CSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des KCCQ-CSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	17,07 (2,0)	48	48	5,10 (2,0)	11,97 [6,59; 17,36] < 0,0001	0,87 [0,45; 1,30]	0,0082
USA								
43	42	13,66 (2,5)	39	38	13,03 (2,5)	0,63 [-6,00; 7,26] 0,8506	0,04 [-0,40; 0,48]	0,0082
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiten, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiten mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis								

KCCQ-CSS

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-TSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des KCCQ-TSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	16,00 (2,2)	48	48	4,59 (2,1)	11,41 [5,64; 17,18] 0,0002	0,77 [0,35; 1,19]	0,0134
USA								
43	42	10,65 (2,4)	39	38	9,99 (2,5)	0,65 [-5,80; 7,11] 0,8404	0,04 [-0,40; 0,48]	0,0134
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsited, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsited mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TSS: Total Symptom Score								

KCCCQ-OSS

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCCQ) – KCCCQ-OSS, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des KCCCQ-OSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Altersgruppe								
≤ 49 Jahre								
16	16	9,43 (3,1)	27	27	11,08 (2,4)	-1,65 [-9,32; 6,03] 0,6665	-0,13 [-0,75; 0,49]	0,0113
50–64 Jahre								
34	34	18,94 (2,5)	34	34	5,04 (2,5)	13,90 [6,81; 20,99] 0,0002	0,93 [0,43; 1,43]	0,0113
≥ 65 Jahre								
38	37	16,74 (2,8)	26	25	10,66 (3,3)	6,08 [-2,39; 14,55] 0,1563	0,36 [-0,15; 0,87]	0,0113
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	18,45 (2,1)	48	48	6,07 (2,1)	12,38 [6,71; 18,05] < 0,0001	0,86 [0,44; 1,29]	0,0213
USA								
43	42	13,68 (2,6)	39	38	11,64 (2,6)	2,04 [-4,87; 8,94] 0,5584	0,12 [-0,32; 0,56]	0,0213
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.								

Verbesserung des KCCQ-OSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OSS: Overall Summary Score								

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – KCCQ-OSS Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-OSS zu Behandlungsende - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
24/45 (53,3) 0/45 (0,0)	11/48 (22,9) 0/48 (0,0)	2,43 [1,32; 4,49] 0,0046	3,99 [1,60; 9,97] 0,0023	0,30 [0,12; 0,49] 0,0015	0,0219
USA					
21/43 (48,8) 1/43 (2,3)	19/39 (48,7) 1/39 (2,6)	0,99 [0,62; 1,57] 0,9611	0,98 [0,41; 2,32] 0,9608	0,00 [-0,22; 0,22] 0,9914	0,0219
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline					
II					
32/63 (50,8) 0/63 (0,0)	15/60 (25,0) 0/60 (0,0)	2,02 [1,22; 3,36] 0,0066	3,01 [1,41; 6,45] 0,0041	0,26 [0,09; 0,42] 0,0022	0,0275
III/IV					

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des KCCQ-OSS zu Behandlungsende - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
13/25 (52,0) 1/25 (4,0)	15/27 (55,6) 1/27 (3,7)	0,89 [0,52; 1,50] 0,6565	0,77 [0,25; 2,37] 0,6480	-0,04 [-0,31; 0,24] 0,7971	0,0275
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; OSS: Overall Summary Score; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio					

Fazit zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in der Studie MAPLE-HCM

In der Studie MAPLE-HCM ergaben sich sowohl für die kontinuierlichen Analysen (siehe Tabelle 4-101, Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103) als auch eine Responderanalyse (siehe Tabelle 4-104) für das Subgruppenmerkmal Region signifikante Interaktionsterme. Für die kontinuierliche Analyse des KCCQ-OSS liegt zusätzlich ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal Alter vor (siehe Tabelle 4-103). Weiterhin ergab sich ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal NYHA-Funktionsklasse zu Baseline für die Responderanalyse zum KCCQ-OSS (siehe Tabelle 4-104).

Bezüglich der Subgruppenanalysen zur Region zeigen sich für die Subgruppe mit Patienten aus den USA Effekte, die weniger deutlich und nicht signifikant zugunsten von Aficamten sind. Für Patienten außerhalb der USA sind die Effekte hingegen signifikant. Es liegt keine Rationale vor, die erklärt, dass Patienten aus den USA in Bezug auf die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, einen weniger starken Effekt von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol aufweisen.

In den Subgruppenanalysen zum Alter zeigte sich in den kontinuierlichen Analysen zum KCCQ-OSS ein signifikanter Effekt für Patienten im Alter von 50–64 Jahren. Für Patienten im

Alter von ≥ 65 Jahren war der Effekt gleichgerichtet, jedoch weniger deutlich und nicht statistisch signifikant. Für Patienten im Alter von ≤ 49 Jahren hingegen war der Effekt entgegengerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Es liegen keine Rationale vor, die erklären, dass Patienten im Alter von 50–64 Jahren deutlicher von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol profitieren als Patienten, die ≥ 65 Jahre alt sind. Ebenso liegt keine Rationale vor, dass Patienten im Alter ≤ 49 Jahren weniger von der Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol profitieren. Es ist daher auch hier von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen.

In den Subgruppenanalysen zur NYHA-Funktionsklasse zu Baseline zeigte sich in den Responderanalysen zum KCCQ-OSS ein signifikanter Effekt zugunsten von Aficamten für die Subgruppe der Patienten mit NYHA-Funktionsklasse II zu Baseline. In der Subgruppe der Patienten mit NYHA-Funktionsklasse III/IV zu Baseline hingegen zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Es liegt keine Rationale vor, dass Patienten mit NYHA-Funktionsklasse III/IV zu Baseline weniger deutlich von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol in Bezug auf die kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-OSS profitieren. Es ist somit hierbei von zufälligen Subgruppeneffekten auszugehen.

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7)

Studie SEQUOIA-HCM

SAQ-7 Gesamt-Score

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Gesamt-Score Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 Gesamt-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
39/93 (41,9) 4/93 (4,3)	17/95 (17,9) 2/95 (2,1)	2,40 [1,47; 3,92] 0,0005	3,58 [1,80; 7,12] 0,0002	0,24 [0,11; 0,37] 0,0002	0,0432
USA					
17/49 (34,7) 0/49 (0,0)	14/45 (31,1) 1/45 (2,2)	1,10 [0,62; 1,96] 0,7470	1,16 [0,48; 2,78] 0,7505	0,04 [-0,15; 0,23] 0,7115	0,0432
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7					

Anginafrequenz-Score

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Anginafrequenz-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Anginafrequenz-Score zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
CPET-Variante								
Fahrradergometer								
63	61	9,93 (1,2)	63	63	2,40 (1,2)	7,53 [4,18; 10,88] < 0,0001	0,79 [0,42; 1,16]	0,0498
Laufband								
77	77	9,34 (1,1)	77	74	6,32 (1,1)	3,02 [-0,05; 6,09] 0,0534	0,31 [-0,01; 0,63]	0,0498
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Lebensqualität-Score

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Lebensqualität-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Placebo			Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Interaktions-p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
91	89	14,78 (2,3)	95	93	1,42 (2,3)	13,36 [7,00; 19,73] 0,0001	0,60 [0,31; 0,90]	0,0177
USA								
49	49	11,34 (3,1)	45	44	10,48 (3,2)	0,87 [-7,42; 9,15] 0,8358	0,04 [-0,37; 0,45]	0,0177
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score Responderanalysen – Studie SEQUOIA-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 (Lebensqualität-Score) zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline – Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
39/93 (41,9) 4/93 (4,3)	18/95 (18,9) 2/95 (2,1)	2,29 [1,41; 3,73] 0,0008	3,29 [1,67; 6,45] 0,0004	0,23 [0,10; 0,36] 0,0004	0,0021
USA					
14/49 (28,6) 0/49 (0,0)	17/45 (37,8) 1/45 (2,2)	0,71 [0,41; 1,26] 0,2420	0,58 [0,24; 1,44] 0,2474	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,3420	0,0021
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7					

Fazit zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) in der Studie SEQUOIA-HCM

Für den Endpunkt ergaben sich in der Studie SEQUOIA-HCM in den Subgruppenanalysen zur Region und zur CPET-Variante Interaktions-p-Werte < 0,05 (siehe Tabellen 4-105 bis 4-108).

Signifikante Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen zur Region ergaben sich für den Gesamt-Score (Responderanalyse), den Lebensqualität-Score (kontinuierliche Analysen und Responderanalysen) des SAQ-7. Hierbei war der Behandlungsvorteil für Aficamten in der Subgruppe der Patienten außerhalb der USA in allen Analysen statistisch signifikant. Der

Behandlungseffekt von Aficamten in der Subgruppe der Patienten in den USA, hingegen war schwächer. Es liegt keine Rationale vor, dass Patienten in den USA in Bezug auf ihre angina bezogene Lebensqualität, weniger von der Therapie mit Aficamten profitieren als Patienten im Rest der Welt.

Bezüglich der Subgruppenanalysen zur CPET-Variante ergab sich ein signifikanter Interaktions-p-Wert für den Anginafrequenz-Score. In der Subgruppe der Patienten mit einer CPET auf einem Fahrradergometer war der Behandlungseffekt von Aficamten signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit einer CPET auf dem Laufband war der Effekt gleichgerichtet, erreichte die Signifikanz jedoch knapp nicht. Eine Rationale für eine Effektmodifikation bezüglich der angina assoziierten Lebensqualität durch die CPET-Variante ist nicht bekannt. Zudem sind die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass bei dieser Interaktion von einem zufälligen Subgruppeneffekt ausgegangen wird.

Studie MAPLE-HCM

SAQ-7 Gesamt-Score

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Angina assoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Gesamt-Score, MMRM-Analysen – Studie SEQUOIA-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Gesamtscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	17,82 (2,5)	48	48	6,76 (2,4)	11,05 [4,52; 17,59] 0,0011	0,66 [0,24; 1,08]	0,0035
USA								
43	42	8,47 (2,7)	39	38	11,48 (2,7)	-3,01 [-10,01; 3,99] 0,3944	-0,17 [-0,61; 0,27]	0,0035
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.								

Verbesserung des SAQ-7 Gesamtscores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7-Gesamt-Score Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 Gesamt-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
23/45 (51,1) 0/45 (0,0)	10/48 (20,8) 0/48 (0,0)	2,39 [1,29; 4,42] 0,0057	3,93 [1,56; 9,92] 0,0034	0,30 [0,12; 0,49] 0,0014	0,0201
USA					
14/43 (32,6) 1/43 (2,3)	15/39 (38,5) 1/39 (2,6)	0,86 [0,47; 1,57] 0,6236	0,79 [0,31; 2,01] 0,6255	-0,06 [-0,27; 0,15] 0,5765	0,0201
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.					
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.					

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 Gesamt-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert.					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7					

Anginafrequenz-Score

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Anginafrequenz-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Anginafrequenz-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Interaktions- p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	13,33 (1,7)	48	48	7,29 (1,7)	6,04 [1,45; 10,64] 0,0105	0,51 [0,10; 0,92]	0,0044
USA								
43	42	1,96 (2,2)	39	38	6,51 (2,2)	-4,55 [-10,34; 1,25] 0,1222	-0,32 [-0,76; 0,12]	0,0044
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.								

Verbesserung des SAQ-7 Anginafrequenz-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Physische-Limitationen-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Physische-Limitationen-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	19,96 (3,1)	48	46	3,77 (3,0)	16,18 [8,06; 24,31] 0,0002	0,79 [0,36; 1,21]	0,0173
USA								
42	41	14,22 (3,4)	39	35	12,38 (3,4)	1,84 [-6,99; 10,66] 0,6796	0,09 [-0,36; 0,54]	0,0173
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvsiste, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvsiste mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Lebensqualität-Score

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – Lebensqualität-Score, MMRM-Analysen – Studie MAPLE-HCM

Verbesserung des SAQ-7 Lebensqualität-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
Altersgruppe								
≤ 49 Jahre								
16	16	2,66 (5,7)	27	27	10,92 (4,4)	-8,26 [-22,52; 5,99] 0,2482	-0,35 [-0,98; 0,27]	0,0221
50–64 Jahre								
34	34	20,60 (4,0)	34	34	6,85 (4,0)	13,75 [2,58; 24,92] 0,0167	0,58 [0,09; 1,06]	0,0221
≥ 65 Jahre								
38	37	13,54 (4,0)	26	25	17,85 (4,8)	-4,31 [-16,38; 7,76] 0,4780	-0,18 [-0,68; 0,33]	0,0221
Region								
Außerhalb der USA								
45	45	19,83 (3,8)	48	48	7,84 (3,7)	11,99 [1,95; 22,02] 0,0198	0,47 [0,05; 0,88]	0,0059
USA								
43	42	7,86 (3,8)	39	38	15,20 (3,8)	-7,34 [-17,03; 2,35] 0,1356	-0,31 [-0,75; 0,14]	0,0059
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Als Faktoren wurden Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Studienvisite, Behandlungsgruppe und Interaktionsterme von Studienvisite mit Behandlung bzw. Baseline-Wert verwendet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.								

Verbesserung des SAQ-7 Lebensqualität-Scores zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline								
Aficamten			Metoprolol			Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol		
N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	n	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]	Inter- aktions- p-Wert
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SE: Standardfehler								

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) – SAQ-7 Lebensqualität-Score, Responderanalysen – Studie MAPLE-HCM

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 Lebensqualität-Score zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Region					
Außerhalb der USA					
19/45 (42,2) 0/45 (0,0)	10/48 (20,8) 0/48 (0,0)	2,03 [1,02; 4,04] 0,0430	2,73 [1,08; 6,87] 0,0327	0,21 [0,03; 0,40] 0,0230	0,0298
USA					
14/43 (32,6) 1/43 (2,3)	17/39 (43,6) 1/39 (2,6)	0,75 [0,41; 1,34] 0,3286	0,64 [0,26; 1,56] 0,3225	-0,11 [-0,32; 0,10] 0,3017	0,0298
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.					
^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet.					

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des SAQ-7 Lebensqualität-Score zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit mindestens 15 % Verbesserung					
Aficamten	Metoprolol	Behandlungseffekt Aficamten vs. Metoprolol			
Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%) m/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert.					
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl imputierter Patienten; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7					

Fazit zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) in der Studie MAPLE-HCM

In der Studie MAPLE-HCM ergaben sich sowohl für kontinuierliche Analysen (siehe Tabelle 4-109, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113) als auch Responderanalysen (siehe Tabelle 4-110 und Tabelle 4-114) für das Subgruppenmerkmal Region signifikante Interaktionsterme. Für die kontinuierliche Analyse des SAQ-7 Lebensqualität-Scores liegt zusätzlich ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal Alter vor (siehe Tabelle 4-113).

Für alle Subgruppenanalysen zur Region auf den verschiedenen Scores des SAQ-7 war der Behandlungseffekt für Patienten außerhalb der USA signifikant zugunsten von Aficamten. Für Patienten in den USA ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Es liegt keine Rationale vor, weshalb Patienten in den USA bezüglich ihrer angina bezogenen Lebensqualität weniger deutlich von der Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol profitieren als Patienten außerhalb der USA.

Für die Subgruppenanalyse zum Alter bezüglich des SAQ-7 Lebensqualität-Scores ergab sich nur für die Patienten im Alter von 50–64 Jahren ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Aficamten. Für Patienten im Alter von ≤ 49 Jahren oder ≥ 65 Jahren ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Es liegt keine Rationale vor, dass Patienten ≤ 49 Jahren oder ≥ 65 Jahren bezüglich ihrer angina bezogenen Lebensqualität unterschiedlich von der Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Metoprolol profitieren, als Patienten im Alter von 50–64 Jahren. Es ist somit von einer zufälligen Interaktion auszugehen.

4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen zu den Verträglichkeitsendpunkten

Studie SEQUOIA-HCM

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte Gesamtrate SUE – Studie SEQUOIA-HCM

Gesamtrate SUE					
Aficamten	Placebo	Behandlungseffekt Aficamten vs. Placebo			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^a	Interaktions- p-Wert
Geschlecht					
Männlich					
6/86 (7,0)	3/81 (3,7)	1,86 [0,49; 7,02] 0,3611	1,91 [0,47; 7,78] 0,3529	0,03 [-0,04; 0,10] 0,3437	0,0304
Weiblich					
2/56 (3,6)	10/59 (16,9)	0,20 [0,04; 0,91] 0,0379	0,17 [0,03; 0,84] 0,0189	-0,13 [-0,24; -0,03] 0,0146	0,0304
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungs-approximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungs-approximation berechnet. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE					

In der Studie SEQUOIA-HCM ergab sich für die Gesamtrate SUE ein signifikanter Interaktionsterm für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (siehe Tabelle 4-115).

Für die Subgruppe der weiblichen Patienten war der Behandlungseffekt bezüglich der Gesamtrate SUE signifikant zugunsten von Aficamten. In der Subgruppe der männlichen Patienten ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Es existiert keine Rationale, dass männliche Patienten unter Therapie mit Aficamten einem höheren Risiko für SUE ausgesetzt sind als weibliche Patienten. Es ist daher von einer zufälligen Interaktion auszugehen.

MAPLE-HCM

In der Studie MAPLE-HCM ergaben sich für die Verträglichkeitsendpunkte keine Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm.

4.3.1.3.2.3.7 Fazit zu Subgruppenanalysen aus RCT

Aus den Subgruppenanalysen zu den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM ergaben sich signifikante Interaktions-p-Werte für mehrere Endpunkt und verschiedenen Subgruppenmerkmalen. Zu keiner der beobachteten Interaktionen liegen Rationales vor, die eine mögliche Effektmodifikation erklären. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet gleichermaßen von dem medizinischen Nutzen von Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB profitieren.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der vorherigen Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Abschnitt 4.3.1.1 konnte keine Studie identifiziert werden, in der Aficamten direkt mit der zVT Mavacamten verglichen wird. In einem zweiten Schritt wurde daher geprüft, inwieweit ein indirekter Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten möglich ist. Nach Durchsicht der Treffer, die in der Recherche für RCT mit Aficamten über das Ausschlusskriterium A3 (anderer Komparator als Mavacamten) ausgeschlossen wurden, konnten als einzige relevante (E1, E2, E4, E5 und E6 erfüllt) RCT mit Aficamten im Anwendungsgebiet die beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM identifiziert werden. Auf Seiten von Aficamten kommen daher entsprechend den Einschlusskriterien nur die vorliegenden Phase-III-Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM in Frage, die bereits im vorherigen Abschnitt identifiziert und beschrieben wurden. Auf eine erneute Recherche für Studien mit Aficamten für den indirekten Vergleich wird daher verzichtet. Die in diesem Kapitel beschriebenen Abschnitte zur Informationsbeschaffung beziehen sich entsprechend nur auf die Identifikation von Studien zu Mavacamten. Die Festlegung des möglichen Brückenkomparsators entspricht dabei den vorliegenden Komparatoren aus den Studien SEQUOIA-HCM (Placebo) und MAPLE-HCM (Metoprolol).

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Mavacamten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studien mit Mavacamten					
Es liegen keine Studien von Cytokinetics zu Mavacamten vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-116 haben den Stand 16.03.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT Mavacamten

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten

Treffer an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

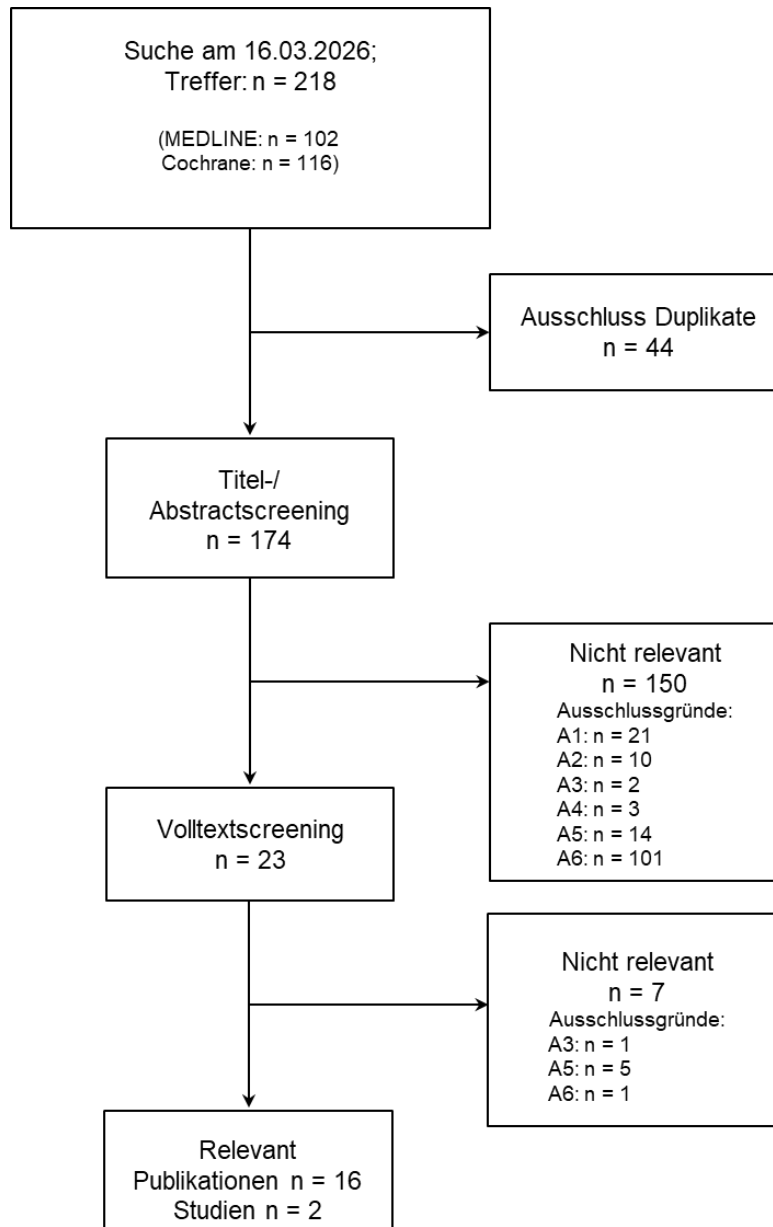


Abbildung 4-41: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Mavacamten für einen indirekten Vergleich vs. Aficamten

Im Rahmen der bibliographischen Recherche nach Studien mit Mavacamten, die für einen indirekten Vergleich mit Aficamten geeignet sind, wurden Publikationen der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN identifiziert und im Volltext gescreent.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-118: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit Mavacamten				
EXPLORER-HCM	Clinicaltrials.gov: NCT03470545 [60] EU-CTR: 2017-002530-23 [61]	Nein	Ja	Ja
EXPLORER-CN	Clinicaltrials.gov: NCT05174416 [62]	Nein	Ja	Ja
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU-Clinical Trial Register				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-118 haben den Stand von 20.03.2026

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei

an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-119: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
EXPLORER-HCM	Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten [5] Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren von Mavacamten [63]	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-119 haben den Stand von 20.03.2026

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-120: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aficamten vs. Placebo						
SEQUOIA-HCM	ja	ja	nein	ja [64]	ja [55, 56]	ja [20]
Mavacamten vs. Placebo						
EXPLORER-HCM	nein	nein	ja	nein	ja [60, 61]	ja [5, 16, 63]
EXPLORER-CN	nein	nein	ja	nein	ja [62]	ja [53]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Ausschluss der Studie MAPLE-HCM

RCT mit einem Vergleich von Mavacamten mit Metoprolol, dem Komparator der Studie MAPLE-HCM konnten in der Recherche nicht identifiziert werden. Daher kann die Studie

MAPLE-HCM nicht für einen indirekten Vergleich mit Mavacamten über den Brückenkomparator Metoprolol herangezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Informationen zur Charakterisierung der Studie SEQUOIA-HCM, ihrer Intervention sowie ihrer Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die folgenden Informationen beschränken sich daher auf die Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN, die auf der Seite von Mavacamten für den indirekten Vergleich identifiziert wurden.

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

Tabelle 4-121: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EXPLORER-HCM ^a	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III)	Mavacamten (n = 123) Placebo (n = 128)	<u>Screening:</u> Bis zu 7 Wochen vor Behandlungsbeginn <u>Behandlung:</u> 30 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 8 Wochen	<u>68 Studienzentren:</u> 31 Studienzentren in der EU 29 Studienzentren in den USA 6 Studienzentren in Israel 2 Studienzentren in UK <u>Studienzeitraum:</u> 30.05.2018– 06.05.2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Klinisches Ansprechen definiert als Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Verbesserung der pVO₂ um ≥ 1,5 ml/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline und/oder • Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3,0 ml/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <u>Patientenrelevante und klinisch relevante sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der pVO₂, gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des LVOT-G zu Woche 30 (post-Valsalva)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						und in Ruhe) gegenüber Baseline • Anteil der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ zu Woche 30 gegenüber Baseline • Verträglichkeit (UE)
EXPLORER-CN ^b	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III)	Mavacamten (n = 54) Placebo (n = 27)	<u>Screening:</u> Bis zu 7 Wochen vor Behandlungsbeginn <u>Behandlung:</u> 30 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> 8 Wochen	<u>Orte:</u> 21 Studienzentren in China Einschluss der Patienten zwischen 04.01.2022 und 05.08.2022 <u>Studienzeitraum:</u> 04.01.2022 – 06.03.2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Reduktion des post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 gegenüber Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Reduktion des LVOT-G in Ruhe zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Verbesserung des KCCQ CSS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline • Gesamtraten UE (jegliche UE bzw. SUE)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
^a Die Angaben zur Studie EXPLORER-HCM sind dem Nutzendossier zu Mavacamten und der Originalpublikation der Studie EXPLORER-HCM entnommen [5, 16] ^b Die Angaben zur Studie EXPLORER-CN sind der Originalpublikation der Studie EXPLORER-CN und dem Studienregistereintrag bei Clinicaltrials.gov entnommen [53] CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; NYHA: New York Heart Association; pVO2: maximale Sauerstoffaufnahme; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Mavacamten

Studie	Mavacamten-Arm	Placebo-Arm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
EXPLORER-HCM ^a	Mavacamten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg QD oral	Placebo QD oral	Dosierung 2,5 mg bis 15 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechend Placebo <u>Initialdosis</u> 5 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechendes Placebo <u>Dosisreduktion</u> In Woche 6, 8, 10, 14, 20, 24 und 28 bei einer PK von Mavacamten zwischen > 700 ng/ml und < 1000 ng/ml sowie einer LVEF $\geq$ 50 % in Ruhe in Woche 4, 6, 8, 12, 18, 22, 26 <u>Dosiserhöhung</u> In Woche 8 und 14 bei einer PK von Mavacamten von < 350 ng/ml, einem post-Valsalva LVOT-G von $\geq$ 30 mmHg und einer LVEF $\geq$ 50 % in Ruhe in Woche 6 und 12. Nach Woche 14 waren keine weiteren Dosiserhöhungen erlaubt. <u>Dosisunterbrechung</u> Zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Studienmedikation führte bei jeder Studienvisite eine LVEF < 50 % in Ruhe, eine Mavacamten PK von $\geq$ 1000 ng/ml oder eines der folgenden EKG-Kriterien (der QTcF-Wert gibt die frequenzkorrigierte Zeit zwischen der ventrikulären Depolarisation und dem Ende der ventrikulären Repolarisation an): • <u>Schmaler QRS-Komplex (ventrikuläre Depolarisation, < 120 ms):</u> vorübergehendes Abbruchkriterium ist eine 15%ige Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder ein QTcF-Wert $\geq$ 520 ms (der kleinere der beiden Werte) • <u>Breiter QRS-Komplex ($\geq$ 120 ms):</u> vorübergehendes Abbruchkriterium ist eine 15%ige Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder ein QTcF-Wert $\geq$ 550 ms (der kleinere der beiden Werte) Patienten, bei denen im weiteren Studienverlauf die LVEF in Ruhe bei $\geq$ 50 %, die PK von Mavacamten < 1000 ng/mL und der QTcF-Wert unterhalb der oben beschriebenen Abbruchkriterien lag, wurde die Studienmedikation mit einer niedrigeren Dosis für die restliche Dauer der Behandlungsphase wieder aufgenommen.

Studie	Mavacamten-Arm	Placebo-Arm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			HOCM-Begleitmedikation Während der gesamten Studie war eine patientenindividuell eingestellte Begleitmedikation entsprechend der SoC-Therapie mit Betablockern bzw. Verapamil oder Diltiazem laut Leitlinien in beiden Studienarmen erlaubt. Jegliche Therapiepassungen, Ergänzungen, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der HOCM-Begleittherapie konnten im Ermessen der Studienärzten im Verlauf der Studie jederzeit vorgenommen werden. Vorbehandlung Absetzen einer etwaigen Behandlung mit Disopyramid, Ranolazin oder einer Kombination eines Betablockers mit Verapamil bzw. Diltiazem, starken und moderaten CYP2C19-Inhibitoren sowie starken CYP3A4-Inhibitoren 14 Tage vor Screening. Stabile Dosierungen (patientenindividuell,) einer bestehenden Therapie u. a. mit Betablockern, Verapamil oder Diltiazem bis 14 Tage vor dem Screening. Invasive Septumreduktionstherapien (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) bis 6 Monate vor Screening waren möglich. Implantation eines ICD bis 2 Monate vor dem Screening möglich.
EXPLORER-CN ^b	Mavacamten 1,0 mg, 2,5 mg 5 mg, 10 mg oder 15 mg QD oral	Placebo QD oral	Dosierung 1,0 mg bis 15 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechend Placebo <u>Initialdosis</u> 2,5 mg oral einmal täglich Mavacamten bzw. entsprechendes Placebo <u>Dosisreduktion</u> In Woche 6, 8, 10, 14, 20, 24 und 28 bei einer PK von Mavacamten zwischen > 700 ng/ml und < 1000 ng/ml sowie einer LVEF $\geq$ 50 % in Ruhe in Woche 4, 6, 8, 12, 18, 22, 26. Dosis. Die Dosis wird jeweils um eine Stufe reduziert. Patienten mit einer Dosis von 1,0 mg, bei denen eine Dosisreduktion indiziert ist, erhalten entsprechend Placebo. <u>Dosiserhöhung</u> In Woche 8, 14 und 20 bei einer PK von Mavacamten von < 350 ng/mg, einem post-Valsalva LVOT-G von $\geq$ 30 mmHg und einer LVEF $\geq$ 55 % in Ruhe in Woche 6 und 18. Nach Woche 14 waren keine weiteren Dosiserhöhungen erlaubt. Nach Woche 20

Studie	Mavacamten-Arm	Placebo-Arm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			waren keine weiteren Dosiserhöhungen erlaubt. <u>Dosisunterbrechung</u> Zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Studienmedikation führte bei jeder Studienvisite eine LVEF < 50 % in Ruhe oder eine Mavacamten PK von ≥ 1000 ng/ml: Patienten, bei denen im weiteren Studienverlauf die LVEF in Ruhe bei ≥ 50 % und die PK von Mavacamten < 1000 ng/mL lag, wurde die Studienmedikation mit einer niedrigeren Dosis für die restliche Dauer der Behandlungsphase wieder aufgenommen. HOCM-Begleitmedikation Während der gesamten Studie war eine patientenindividuell eingestellte Begleitmedikation entsprechend der SoC-Therapie mit Betablockern bzw. Verapamil oder Diltiazem laut Leitlinien in beiden Studienarmen erlaubt. Vorbehandlung Absetzen einer etwaigen Behandlung mit Disopyramid, Ranolazin oder einer Kombination eines Betablockers mit Verapamil bzw. Diltiazem, starken und moderaten CYP2C19-Inhibitoren sowie starken CYP3A4-Inhibitoren 14 Tage vor Screening. Stabile Dosierungen (patientenindividuell,) einer bestehenden Therapie u. a. mit Betablockern, Verapamil oder Diltiazem bis 14 Tage vor dem Screening. Invasive Septumreduktionstherapien (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) waren bis 6 Monate vor Screening möglich. Implantation eines ICD bis 2 Monate vor dem Screening möglich.
^a Die Angaben zur Studie EXPLORER-HCM sind dem Nutzendossier zu Mavacamten und der Originalpublikation der Studie EXPLORER-HCM entnommen [5, 16] ^b Die Angaben zur Studie EXPLORER-CN sind der Originalpublikation der Studie EXPLORER-CN und dem Studienregistereintrag bei Clinicaltrials.gov entnommen [53, 62] EKG: Elektrokardiogramm; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; PK: Plasmakonzentration; QD: einmal täglich; SoC: Standard of Care			

Tabelle 4-123: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten – Studie EXPLORER-HCM

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-HCM (N = 251)	
	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Median (Min, Max)	60,0 (26, 82)	60,0 (18, 81)
Altersgruppe [n (%)]		
≤ 49	27 (22,0)	25 (19,5)
50–64	51 (41,5)	63 (49,2)
≥ 65	45 (36,6)	40 (31,3)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	66 (53,7)	83 (64,8)
Weiblich	57 (46,3)	45 (35,2)
Abstammung [n (%)]		
Weiß	115 (93,5)	114 (89,1)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (0,8)	5 (3,9)
Amerik. Indianer/Alaska	0	1 (0,8)
Asiatisch	4 (3,3)	2 (1,6)
Unbekannt	3 (2,4)	6 (4,7)
Region [n (%)]		
USA	53 (43,1)	55 (43,0)
Außerhalb USA	70 (56,9)	73 (57,0)
Körpergröße [cm]		
MW (SD)	169,7 (10,9)	171,1 (10,1)
Median (Min, Max)	170,0 (142,2; 197,0)	172,8 (148,0; 193,0)
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	85,5 (16,6)	85,8 (18,8)
Median (Min, Max)	83,5 (52,0; 148,2)	84,4 (46,0; 156,1)
BMI [kg/m²]		
MW (SD)	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)
Median (Min, Max)	29,0 (20,8; 51,9)	28,9 (15,9; 50,1)

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-HCM (N = 251)	
	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NYHA-Funktionsklasse [n (%)]		
II	88 (71,5)	95 (74,2)
III	35 (28,5)	33 (25,8)
CPET-Variante [n (%)]		
Fahrradergometer	55 (44,7)	58 (45,3)
Laufband	68 (55,3)	70 (54,7)
LVOT-G in Ruhe [mmHg]		
MW (SD)	52 (29)	51 (32)
LVOT-G post-Valsalva [mmHg]		
MW (SD)	72 (32)	74 (32)
LVEF [%]		
MW (SD)	74 (6)	74 (6)
pVO₂ [ml/kg/min]		
MW (SD)	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
KCCQ CSS		
MW (SD)	70,3 (16,6)	70,0 (19,4)
NT-proBNP [pg/ml]		
MW (SD)	1.515,6 (2.066,4)	1.050,1 (1.138,7)
Median (Min; Max)	783,5 (52; 11.42)	648 (18; 6.067)
Geometrischer MW (CV%)	777 (136)	616 (108)
Hs-cTNI [pg/ml]		
Geometrischer MW (CV%)	12,5 (208)	12,5 (373)
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	128 (16,2)	128 (14,6)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	75 (10,8)	76 (9,9)
Herzfrequenz [bpm]		
MW (SD)	63 (10,1)	62 (10,6)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [mm]		
MW (SD)	19,8 (3,7)	19,7 (3,3)
Median (Min; Max)	18,8 (15,0; 35,7)	19,0 (15,0; 29,5)
HOCM-Diagnose-Kriterien [n (%)]		

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-HCM (N = 251)	
	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Familiäre Vorgeschichte mit HCM	33 (27)	36 (28)
Pathogen oder wahrscheinlich pathogene HCM-Mutation	28 (22,8)	22 (17,2)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]		
MW (SD)	7,0 (7,2)	7,4 (6,6)
Median (Min, Max)	4,4 (0,2; 49,3)	6,3 (0,2; 34,4)
Medizinische Vorgeschichte [n (%)]		
Implantation eines ICD	27 (22,0)	29 (22,7)
Hypertonie in der Anamnese	60 (48,8)	59 (46,1)
Vorhofflimmern	12 (10)	23 (18)
Hyperlipidämie	27 (22)	39 (30)
Koronare Herzerkrankung	12 (10)	6 (5)
^a Die Angaben zur Studie EXPLORER-HCM sind dem Nutzendossier zu Mavacamten und der Originalpublikation der Studie EXPLORER-HCM entnommen [5, 16] BMI: Body-Mass-Index; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; CV%: Coefficient of Variation; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-124: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Mavacamten – Studie EXPLORER-CN

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-CN (N = 81)	
	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	52,4 (12,1)	51,0 (11,8)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	41 (75,9)	17 (63,0)
Weiblich	13 (24,1)	10 (37,0)
Abstammung/ Region		
Angaben über die Abstammung liegen nicht vor. Die Studie wurde jedoch ausschließlich in China durchgeführt, weshalb davon auszugehen ist, dass der Großteil der Patienten asiatischer Abstammung ist.		
BMI [kg/m²]		

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-CN (N = 81)	
	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
MW (SD)	25,2 (3,5)	26,1 (3,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
NYHA-Funktionsklasse [n (%)]		
II	44 (81,5)	18 (66,7)
III	10 (18,5)	9 (33,3)
LVOT-G in Ruhe [mmHg]		
MW (SD)	74,6 (35,1)	73,4 (32,2)
LVOT-G post-Valsalva [mmHg]		
MW (SD)	106,8 (43,2)	99,8 (41,1)
LVEF [%]		
MW (SD)	77,8 (6,9)	77,0 (6,7)
KCCQ CSS		
MW (SD)	82,4 (16,9)	84,4 (17,0)
NT-proBNP [pg/ml]		
Geometrischer MW (CV%)	810,5 (138,3)	1.250,3 (159,9)
Hs-cTNI [pg/ml]		
Geometrischer MW (CV%)	33,5 (325,0)	38,7 (443,1)
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	117,1 (13,1)	112,6 (14,6)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
MW (SD)	74,4 (9,8)	70,9 (9,7)
Herzfrequenz [bpm]		
MW (SD)	65,2 (11,4)	64,4 (7,5)
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [mm]		
MW (SD)	22,9 (4,9)	24,3 (6,4)
HOCM-Hintergrundtherapie [n (%)]		
Betablocker	48 (88,9)	24 (88,9)
CCB	4 (7,4)	2 (7,4)
Andere	2 (3,7)	1 (3,7)

Patientencharakteristika zu Baseline ^a	EXPLORER-CN (N = 81)	
	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
^a Die Angaben zur Studie EXPLORER-CN sind der Originalpublikation der Studie EXPLORER-CN und dem Studienregistereintrag bei Clinicaltrials.gov entnommen [53] BMI: Body-Mass-Index; CCB: Calciumkanal-Antagonist; CSS: Clinical Summary Score; CV%: Coefficient of Variation; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die zusammenfassenden Angaben zum Studiendesign, Behandlungszeit und Studiendauer sowie der Studienpopulationen der Studie SEQUOIA-HCM für Aficamten sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Im Folgenden werden die Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN zusammenfassend dargestellt.

Eine vergleichende Beschreibung der Patientencharakteristika aller drei eingeschlossenen Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN erfolgt im Rahmen der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

EXLPORER-HCM

Studiendesign

Bei der Studie EXPLORER-HCM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mavacamten. Die Studie EXPLORER-HCM ist die zulassungsbegründende Studie für Mavacamten [17].

Die verblindete Randomisierung erfolgte in der Studie mittels eines interaktiven Antwort-Systems (IXRS) stratifiziert nach der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband), der Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und der Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein).

Insgesamt wurden in die Studie EXPLORER-HCM 251 Patienten eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Mavacamten-Arm: 123 Patienten; Placebo-Arm: 128 Patienten). Die Studie wurde international in 68 Studienzentren in der EU (31 Studienzentren), in den USA (29 Studienzentren), in Israel (6 Studienzentren) und im UK (2 Studienzentren) durchgeführt.

Studienablauf

Die Studie EXPLORER-HCM umfasste drei Phasen: Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung absolvierten die Patienten während einer bis zu siebenwöchigen Screening-Phase umfassende Untersuchungen, um ihre Eignung für die Studie festzustellen. Dem schloss sich eine 30-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase an. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation folgte eine achtwöchige Nachbeobachtungsphase zur Erhebung von Sicherheitsendpunkten.

Der Studie EXPLORER-HCM lief vom 30.05.2018 bis zum 06.05.2020.

Studienpopulation

Gemäß der Einschlusskriterien sollten in die Studie EXPLORER-HCM erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM eingeschlossen werden. Die Definition der symptomatischen HOCM entsprach hierbei den Vorgaben der europäischen bzw. der amerikanischen Leitlinie [2, 28]:

- Unerklärte linkventrikuläre Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen (z. B. Hypertonie, Aortenklappenstenose) und systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen linksventrikulären Wanddicke ≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese), interpretiert durch das Echokardiographie-Zentrallabor

- $LVOT-G \geq 50$ mmHg während der Screeningphase, bestimmt durch TTE in Ruhe, post-Valsalva, oder nach körperlicher Belastung (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor).
- Symptomatik der NYHA-Funktionsklasse II oder III während Screenings

Gleichzeitig war ein post-Valsalva $LVOT-G \geq 30$ mmHg und eine $LVEF \geq 55$ % in Ruhe ein wichtiges Einschlusskriterium.

Patienten konnte auch eingeschlossen werden, wenn sie bereits eine Medikation für HOCM mit Betablockern, Verapamil oder Diltiazem erhielten. Diese konnten sie als Begleitmedikation während der Behandlungsphase fortführen, sofern sie diese Medikation vor der Randomisierung seit mehr als 2 Wochen stabil erhalten haben und davon ausgegangen werden konnte, dass sie während der Studie die gleiche Medikation weiterhin erhalten würden. Eine Kombinationstherapie mit Betablockern und entweder Verapamil oder Diltiazem war hiervon nicht umfasst.

Patienten mit schwerem Herzklappenfehler, vorliegender koronarer Herzkrankheit, einem vorangegangenen Herzinfarkt oder Patienten bei denen eine bekannte oder vermutete infiltrative, genetische oder Speichererkrankung, die eine Hypertrophie verursacht, die einer HOCM ähnelt (z. B. Noonan-Syndrom, Morbus Fabry oder Amyloidose), waren von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren waren unter anderem Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits eine SRT vorgenommen wurde, oder für die eine SRT geplant war, die nicht bis zum Studienende aufgeschoben werden konnte.

Von der Substudie für die CMR-Untersuchungen waren Patienten ausgeschlossen, die eine CMR grundsätzlich nicht vertrugen oder die einen ICD oder einen Herzschrittmacher hatten.

Studienbehandlung

Im Mavacamten-Arm erfolgte die Behandlung mit einer täglichen oralen Gabe von Mavacamten in der 30-wöchigen Behandlungsphase mit einer Dosierung von 2,5, 5, 10 oder 15 mg Mavacamten. Die Initial-Dosis betrug für alle Patienten 5 mg täglich.

Mavacamten wird in den Patienten unterschiedlich schnell metabolisiert und kann daher teilweise eine längere Plasma-Halbwertszeit bei langsam metabolisierenden Patienten aufweisen [17]. Eine hieraus resultierende erhöhte Plasmakonzentration von Mavacamten kann zu einer überhöhten Wirkung am kardialen Myosin und damit zu einer systolischen Dysfunktion im Sinne einer verringerten $LVEF (< 50\%)$ führen. Daher wurde in der Studie EXPLORER-HCM die Therapie mit Mavacamten nicht nur anhand der TTE-Parameter $LVOT-G$ (Wirksamkeitsparameter) und $LVEF$ (Sicherheitsparameter), sondern zusätzlich anhand von Kriterien zur Plasmakonzentration von Mavacamten überwacht und individuell eingestellt:

Dosisreduktionen von Mavacamten

Wurde in den Wochen 4, 6, 8, 12, 18, 22 und 26 eine Mavacamten-Plasmakonzentration von > 700 ng/ml und < 1000 ng/ml und einer $LVEF \geq 50$ % in Ruhe festgestellt sollte jeweils

2 Wochen später nach der entsprechenden Studienvisite eine Dosisreduktion entsprechend Tabelle 4-125 vorgenommen werden.

Tabelle 4-125: Schema zur Dosisreduktion der in der Studie EXPLORER-HCM

Erhebungszeitpunkt	LVEF in Ruhe [%] ^{1,2}	Plasmakonzentration Mavacamten [ng/ml] ²	Zeitpunkt und Dosisreduktion ³
Woche 4	≥ 50	> 700 bis < 1000	Woche 6: Dosisreduktion von 5 mg zu 2,5 mg
Woche 6			Woche 8: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 8	Kein LVEF-Kriterium		2 Wochen später ⁴ : Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 12	≥ 50		Woche 14: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg • 2,5 mg zu Placebo
Woche 18, 22, 26			2 Wochen später: Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis: • 15 mg zu 10 mg • 10 mg zu 5 mg • 5 mg zu 2,5 mg
1: LVEF < 50 % in Ruhe führte zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung. 2: Die LVEF und PK wurden direkt vom Zentrallabor an das IXRS übermittelt, sodass die Verblindung der Studienärzte, des Studienpersonals und des Sponsors gegeben war. 3: Eine Dosisreduktion erfolgte, wenn die entsprechenden PK-Kriterien erfüllt waren. 4: Die Dosisreduktion an Woche 8 basiert ausschließlich auf der PK, da keine TTE zu Woche 8 geplant war. Quelle: Nutzendossier zu Mavacamten beim HOCM [5] HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; IXRS: Interactive Response System; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PK: Plasmakonzentration; TTE: transthorakale Echokardiographie			

Dosissteigerung von Mavacamten

Zu den Studienvisiten in den Wochen 6 und 12 wurde untersucht, ob die Voraussetzungen für eine Dosissteigerung erfüllt waren. Bei einer Mavacamten-Plasmakonzentration von < 350 ng/mg, einem post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer LVEF in Ruhe von ≥ 50 % konnte jeweils zwei Wochen später (in den Wochen 8 bzw. 14) die Dosis um 5 mg auf

10 bzw. 15 mg erhöht werden (siehe Tabelle 4-126). Sollte nur eines der Kriterien (Plasmakonzentration, LVOT-G oder LVEF) nicht erfüllt sein, wurde die Dosis beibehalten. Eine Dosissteigerung nach Woche 14 war nicht vorgesehen.

Tabelle 4-126: Schema zur Dosissteigerung der Studie EXPLORER-HCM

PK Mavacamten und Valsalva-Gradient an Woche 6 oder Woche 12	LVEF in Ruhe ¹ [%]	Dosis-Titration ²	Zu Woche 8	Zu Woche 14
PK < 350 ng/ml und post-Valsalva LVOT-G ≥ 30 mmHg	≥ 50	Erhöhung	5 mg zu 10 mg	Dosiserhöhung auf nächsthöhere Dosis: • 5 mg zu 10 mg • 10 mg zu 15 mg
PK < 350 ng/ml und post-Valsalva LVOT-G < 30 mmHg		Keine Änderung	Dosis beibehalten 2,5 mg oder 5 mg	Dosis beibehalten: 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg
PK ≥ 350 ng/ml und ≤ 700 ng/ml (unabhängig vom post-Valsalva LVOT-G)		Keine Änderung	Dosis beibehalten 2,5 mg oder 5 mg	Dosis beibehalten: 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg

1: LVEF < 50 % in Ruhe führte zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung.

2: Eine Anpassung der Dosis wurde direkt an das IXRS übermittelt auf Basis der Erhebungen zu Woche 6 und Woche 12 inklusive der Messung des post-Valsalva LVOT-G durch das Zentrallabor, sodass die Verblindung der Studienärzte, des Studienpersonals und des Sponsors gegeben war.

Quelle: Nutzendossier zu Mavacamten [5]

HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; IXRS: Interactive Response System; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; PK: Plasmakonzentration; TTE: transthorakale Echokardiographie

HOCM-Begleitmedikation

Gemäß Studienprotokoll war in beiden Studienarmen der Studie EXPLORER-HCM eine Begleitmedikation im Sinne des Behandlungsstandards bei symptomatischer HOCM vor der Markteinführung von CMI zugelassen. Entsprechend den Leitlinien war dieser Behandlungsstandard eine Therapie mit nicht-vasodilatierenden Betablockern und den CCB Verapamil und Diltiazem [65, 66]. In beiden Studienarmen bekamen jeweils 38,3 % der Patienten den Betablocker Metoprolol, der als der bedeutendste Betablocker in der Therapie der HOCM gilt [14, 67-70]. Weiterhin wurde der Betablocker Bisoprolol bei 24,4 % im Mavacamten-Arm und bei 23,4 % im Placebo-Arm gegeben. Weniger als 5 % der Patienten in beiden Studienarmen erhielten andere nicht-vasodilatierende Betablocker als Metoprolol oder Bisoprolol. Die beiden CCB Verapamil und Diltiazem erhielten im Mavacamten-Arm 20,2 % und im Placebo-Arm 13,3 % der Patienten. In der Summe erhielten somit in der Studie EXPLORER-HCM über 90 % eine Begleitmedikation, die den zum Studienzeitpunkt aktuellen

Leitlinienempfehlungen entsprach. Weniger als 10 % der Patienten erhielten keine Begleitmedikation oder eine Begleitmedikation, die nicht den Leitlinien entsprach.

Als zVT hatte der G-BA für die Nutzenbewertung von Mavacamten eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von nicht-vasodilatierenden Betablockern, Verapamil und Diltiazem festgelegt [34]. Laut schriftlicher Stellungnahme des verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers sind in der Studie EXPLORER-HCM 96,8 % konform mit dieser zVT behandelt worden [63]. Dies umfasst ebenfalls Patienten ohne Begleitmedikation, für die eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe ebenfalls umgesetzt sei, da diese Patienten für die verfügbaren medikamentösen Therapien nicht mehr in Frage kommen. Vielmehr sei eine Therapie mit Mavacamten laut Leitlinien für diese Patienten die Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Basierend auf den Ergebnissen der Studie EXPLORER-HCM hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mavacamten in der Behandlung von Patienten mit symptomatischer HOCM festgestellt [34].

Patientenrelevante bzw. klinisch relevante Endpunkte in der Studie EXPLORER-HCM

Klinisches Ansprechen

- Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂, zu Behandlungsende
- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse
- Kombiniertes Endpunkt zum klinischen Ansprechen:
 - Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen
 - Responder: Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse
- Verbesserung der allgemeinen Symptomatik zu Behandlungsende (PGI-C)
 - Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C
 - Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C
- Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende (EQ-5D-5L VAS)

- Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET):
 - Maximale Belastungszeit
 - Zeit bis zum Abbruch der CPET
- Verbesserung relevanter prognostischer Biomarker zu Behandlungsende
 - NT-proBNP
- Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ)
- UE als Gesamtraten
 - UE unabhängig vom Schweregrad
 - Schwere UE
 - SUE
 - UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

In der Studie EXPLORER-HCM waren die demographischen Patientencharakteristika zwischen beiden Behandlungsarmen gut ausbalanciert: In beiden Studienarmen waren die Patienten im Durchschnitt 58,5 Jahre alt, wobei etwas mehr Männer (Mavacamten-Arm: 53,7 %; Placebo-Arm: 64,8 %) als Frauen (Mavacamten-Arm: 46,3 %; Placebo-Arm: 35,2 %) in die Studie eingeschlossen wurden. Dies entspricht der weithin publizierten leichten Dominanz männlicher Patienten bei HOCM in internationalen Registern [59]. Der Großteil der Patienten war weißer Abstammung (Mavacamten-Arm: 93,5 %; Placebo-Arm: 89,1 %). Weniger als jeweils 5 % waren asiatischer Abstammung, amerikanische Indianer oder aus Alaska. Etwa 43 % der Patienten wurden in Studienzentren in den USA eingeschlossen. Weitere Länder mit relativ vielen eingeschlossenen Patienten waren Spanien (Mavacamten-Arm: 14 %; Placebo-Arm: 13 %) und Polen (Mavacamten-Arm: 13 %; Placebo-Arm: 13 %) [16].

Krankheitsspezifische Charakteristika

In die Studie EXPLORER-HCM wurden ausschließlich symptomatische Patienten mit HOCM eingeschlossen. Entsprechend der NYHA-Klassifikation waren mehr als 70 % der Patienten (Mavacamten-Arm: 71,5 %; Placebo-Arm: 74,2 %) in der NYHA-Funktionsklasse II, ab der ein Patient als symptomatisch gilt. Die übrigen Patienten hatten die NYHA-Funktionsklasse III (Mavacamten-Arm: 28,5 %; Placebo-Arm: 25,8 %). Im Mittel hatten die Patienten ihr HOCM-

Diagnose etwa 7 Jahre vor Studienbeginn erhalten (Mavacamten-Arm: 7,0 Jahre; Placebo-Arm: 7,4 Jahre).

Im Mittel lag der LVOT-G in Ruhe bzw. post-Valsalva deutlich über 50 mmHg, was eindeutig für eine obstruktive Erkrankung spricht. Der post-Valsalva LOVT-G war in beiden Studien-Armen im Mittel gar über 70 mmHg. Im Vergleich dazu weisen gesunde Menschen einen LVOT-G (in Ruhe oder post-Valsalva) von unter 30 mmHg auf. Als Folge der pathologisch relevanten Obstruktion war bei den eingeschlossenen Patienten die pVO_2 , als klinisch relevantes Maß für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, deutlich verringert: Weisen gesunde Kohorten im Mittel Werte der pVO_2 von teilweise über 30 ml/kg/min auf, hatten die Patienten in der Studie EXPLORER-HCM im Mittel eine pVO_2 von unter 20 ml/kg/min (Mavacamten-Arm: 18,9 ml/kg/min [SD: 4,9]; Placebo-Arm: 19,9 ml/kg/min [SD: 4,9]). Entsprechend war auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels des KCCQ-CSS vermindert: Patienten im Mavacamten-Arm erreichten im Mittel Scores von 70,3 Punkten (SD: 16,6) und im Placebo-Arm 70,0 Punkten (SD: 19,4). Die diagnostischen kardialen Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI waren typisch für Patienten mit HOCM ebenfalls deutlich erhöht: Der geometrische Mittelwert des NT-proBNP belief sich auf 777 pg/ml (CV%: 136) im Mavacamten-Arm und auf 616 pg/ml (CV%: 108) im Placebo-Arm. Für das hs-cTnI lag der geometrische Mittelwert entsprechend in den beiden Studienarmen bei 12,5 pg/ml.

Etwa ein Viertel der Patienten hatte bereits eine familiäre Vorgeschichte mit HCM (Mavacamten-Arm: 33 %; Placebo-Arm: 28 %) und nur bei einem kleinen Anteil an Patienten konnte eine bekannte pathogene HCM-Mutation festgestellt werden (Mavacamten-Arm: 22,8 %; Placebo-Arm: 17,2 %). Einen ICD implantiert bekommen hatten bereits mehr als 20 % der Patienten in der Studie (Mavacamten-Arm: 22,0 %; Placebo-Arm: 22,7 %). Zur weiteren häufig auftretenden kardiovaskulären Vorgeschichte gehörten Hypertonie (Mavacamten-Arm: 48,8 %; Placebo-Arm: 46,1 %), Vorhofflimmern (Mavacamten-Arm: 10 %; Placebo-Arm: 18 %) und koronare Herzerkrankung (Mavacamten-Arm: 10 %; Placebo-Arm: 5 %). Für 22 % beziehungsweise 30 % wurde eine Hyperlipidämie im Mavacamten- und Placebo-Arm berichtet, welche selbst einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall darstellt [71].

Insgesamt entsprechen die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten in der Studie EXPLORER-HCM denen einer Population mit symptomatischer HOCM, wie sie auch in der klinischen Praxis beobachtet wird.

EXPLORER-CN

Hintergrund und Studiendesign

Es handelt sich bei der Studie EXPLORER-CN um eine Schwesterstudie zur Studie EXPLORER-HCM, die Evidenz für Mavacamten bei HOCM in einer chinesischen bzw. asiatischen Bevölkerungsgruppe generieren sollte. Die Studie EXPLORER-CN wurde durch die Firma Shanghai LianBio Development Co., Ltd gesponsort, die die exklusiven Entwicklungs- und Vermarktungsrechte von Mavacamten in China (Festland), Singapur und Thailand hält.

Die Studie EXPLORER-CN ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mavacamten in chinesischen Patienten. Das Studiendesign ist dabei stark an EXPLORER-HCM angelehnt.

Die verblindete Randomisierung erfolgte in der Studie mittels eines interaktiven Antwort-Systems (IXRS) stratifiziert entsprechend der Hintergrundtherapie mit Betablockern zu Studienbeginn (ja vs. nein).

Insgesamt wurden in die Studie EXPLORER-CN 81 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Mavacamten-Arm: 54 Patienten; Placebo-Arm: 27 Patienten). Die Studie wurde in 12 Studienzentren in China durchgeführt.

Studienablauf

Die Studie EXPLORER-CN umfasste drei Phasen: Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung absolvierten die Patienten während einer bis zu vierwöchigen Screening-Phase umfassende Untersuchungen, um ihre Eignung für die Studie festzustellen. Dem schloss sich eine 30-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase an. An die randomisierte Behandlungsphase schloss sich eine Open-Label-Verlängerungsphase an, in der alle geeigneten Patienten Mavacamten erhielten. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation folgte eine achtwöchige Nachbeobachtungsphase zur Erhebung von Sicherheitsendpunkten.

Der Studie EXPLORER-CN lief vom 04.01.2022 bis zum 06.03.2023.

Studienpopulation

Gemäß der Einschlusskriterien sollten in die Studie EXPLORER-CN erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM eingeschlossen werden. Die Definition der symptomatischen HOCM entsprach hierbei laut Studienprotokoll lokalen bzw. internationalen Leitlinien [52]:

- Unerklärte linkventrikuläre Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen (z. B. Hypertonie, Aortenklappenstenose) und systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen linksventrikulären Wanddicke ≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese), interpretiert durch das Echokardiographie-Zentrallabor
- LVOT-G ≥ 50 mmHg während der Screeningphase, bestimmt durch TTE in Ruhe oder post-Valsalva (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor).
- Symptomatik der NYHA-Funktionsklasse II oder III während Screenings

Gleichzeitig war eine LVEF ≥ 55 % in Ruhe ein wichtiges Einschlusskriterium.

Wichtige Ausschlusskriterien waren eine Synkope oder anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmie unter Belastung in den letzten 6 Monaten vor dem Screening, paroxysmales

Vorhofflimmern beim Screening sowie eine aktuelle oder geplante Behandlung mit Disopyramid, Cibenzolin, Ranolazin oder einer Kombination aus Betablockern und den CCB Verapamil oder Diltiazem.

Studienbehandlung

Im Mavacamten-Arm erfolgte die Behandlung mit einer täglichen oralen Gabe von Mavacamten in der 30-wöchigen Behandlungsphase. Abweichend zur Studie EXPLORER-HCM betrug die Initial-Dosis für alle Patienten 2,5 mg. Analog zur Studie EXPLORER-HCM konnte die Dosis nach einem festen Schema erhöht, oder reduziert werden [72]. Da die Initialdosis in der Studie EXPLORER-CN mit 2,5 mg Mavacamten niedriger war, betrug die Dosis nach einer Dosisreduktion, ausgehend von dieser Initialdosis, 1 mg. Abweichend zur Studie EXPLORER-HCM fanden die Erhebungszeitpunkte für die Untersuchungen zur Dosisanpassung in den Wochen 4, 6, 8, 12, 18, 24 und 26 statt.

HOCM-Begleitmedikation

Gemäß Studienprotokoll war in beiden Studienarmen der Studie EXPLORER-CN analog zur Studie EXPLORER-HCM eine Begleitmedikation im Sinne des Behandlungsstandards bei symptomatischer HOCM vor der Markteinführung von CMI zugelassen. Entsprechend den Leitlinien war dieser Behandlungsstandard eine Therapie mit nicht-vasodilatierenden Betablockern und den CCB Verapamil und Diltiazem [65, 66]. Jeweils in beiden Studienarmen identisch bekamen 88,9 % der Patienten einen Betablocker und jeweils 7,4 % einen CCB, zu denen laut Studienprotokoll Verapamil und Diltiazem gehören, als Begleitmedikation.

Patientenrelevante bzw. klinisch relevante Endpunkte in der Studie EXPLORER-CN

Klinisches Ansprechen

- Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) zu Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität zu Behandlungsende (KCCQ)
 - KCCQ-CSS

UE als Gesamtraten

- SUE
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

Die demographischen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend gut ausbalanciert: Im Durchschnitt waren die Patienten etwas über 50 Jahre alt (Mavacamten-Arm: 52,4; Placebo-Arm: 51,0), wobei mehr Männer (Mavacamten-Arm: 75,9 %; Placebo-Arm: 63,0 %) als Frauen (Mavacamten-Arm: 24,1 %; Placebo -Arm: 37,0 %) in die Studie eingeschlossen wurden. Analog zu den anderen in diesem Dossier dargestellten Studien entspricht dies der weithin publizierten leichten Dominanz männlicher Patienten bei HOCM in anderen großen Phase-III-Studien und internationalen Registern [16, 59]. Alle Patienten wurden in chinesischen Studienzentren eingeschlossen worden. Über die weitere ethnische Abstammung liegen keine Informationen vor.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In die Studie EXPLORER-CN wurden ausschließlich symptomatische Patienten mit HOCM eingeschlossen. Entsprechend der NYHA-Klassifikation waren mehr als zwei Drittel der Patienten (Mavacamten-Arm: 81,5 %; Placebo-Arm: 66,7 %) in der NYHA-Funktionsklasse II, ab der ein Patient als symptomatisch gilt. Die übrigen Patienten hatten die NYHA-Funktionsklasse III (Mavacamten-Arm: 18,5 %; Placebo-Arm: 33,3 %). Im Mavacamten-Arm war somit die NYHA-Funktionsklasse im Mittel etwas niedriger als im Placebo-Arm.

Im Mittel lag der LVOT-G in Ruhe bzw. post-Valsalva deutlich über 50 mmHg, was eindeutig für eine obstruktive Erkrankung spricht. Der post-Valsalva LOVT-G lag in beiden Studien-Armen im Mittel gar bei knapp 100 mmHg (Mavacamten-Arm: 106,8 mmHg; Placebo-Arm: 99,8 mmHg). Im Vergleich dazu weisen gesunde Menschen einen LVOT-G (in Ruhe oder post-Valsalva) von unter 30 mmHg auf. Als Folge der erheblichen Obstruktion war auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels des KCCQ-CSS vermindert: Patienten im Mavacamten-Arm erreichten im Mittel Scores von 82,4 Punkten (SD: 16,9) und im Placebo-Arm von 84,4 Punkten (SD: 17,0). Die diagnostischen kardialen Biomarker NT-proBNP und hs-cTnI waren typisch für Patienten mit HOCM ebenfalls deutlich erhöht: Der geometrische Mittelwert des NT-proBNP belief sich auf 810,5 pg/ml (CV%: 138,8) im Mavacamten-Arm und auf 1.215,3 pg/ml (CV%: 159,9) im Placebo-Arm. Für das hs-cTnI lag der geometrische Mittelwert entsprechend in den beiden Studienarmen bei 33,5 pg/ml (Mavacamten-Arm) bzw. 38,7 pg/ml (Placebo-Arm).

Insgesamt entsprechen die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten in der Studie EXPLORER-CN denen einer Population mit symptomatischer HOCM, wie sie auch in der klinischen Praxis beobachtet wird.

Metaanalytische Zusammenfassung von EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Durch die systematische Literaturrecherche nach Studien mit Mavacamten für den indirekten Vergleich mit Aficamten wurden die beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN identifiziert, in denen jeweils Mavacamten mit Placebo anhand ähnlicher Endpunkte verglichen wird. Da die Studie EXPLORER-HCM keine Patienten aus Asien und insbesondere China eingeschlossen hatte, die pivotale Studie für Aficamten jedoch etwa 20 % chinesische Patienten

umfasste, ist eine Angleichung der Patientenpopulationen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten sinnvoll. Im Folgenden wird daher anhand des PICO-Schemas geprüft, inwiefern die Studien vergleichbar sind und für eine metaanalytische Zusammenfassung geeignet sind.

Population

In beide Studien wurden Patienten mit symptomatischer HOCM eingeschlossen. Die demographischen Charakteristika sind in Bezug auf das Alter und das Geschlecht gut vergleichbar. Hinsichtlich der Abstammung liegen deutliche Unterschiede vor, da in der Studie EXPLORER-CN chinesische Patienten eingeschlossen wurden, an der Studie EXPLORER-HCM jedoch nur sehr wenige asiatische oder chinesische Patienten teilnahmen. In Bezug auf die Krankheitscharakteristika sind die Populationen der beiden Studien ebenfalls ähnlich

Intervention

In beiden Studien wurde Mavacamten in Kombination mit einer Hintergrundtherapie aus Betablockern und CCB entsprechend dem langjährigen Behandlungsstandards in der HOCM gegeben. Bezüglich der Dosierung von Mavacamten liegen leichte Unterschiede zwischen den Studien vor: Wie auch das IQWiG in der Nutzenbewertung von Mavacamten angemerkt hat, sah das Dosierungsschema in der Studie EXPLORER-HCM keine angepasste, reduzierte, Dosierung von Mavacamten für Patienten vom Phänotyp der langsamen Cytochrom P450 2C19-Metabolisierer, wie es die aktuelle Fachinformation von Mavacamten vorsieht [17, 73]. Diese reduzierte Anfangsdosis entspricht laut Fachinformation 2,5 mg Mavacamten einmal täglich [17]. In der Studie EXPLORER-CN hingegen erhielten alle Patienten, unabhängig von ihrem Phänotyp, 2,5 mg Mavacamten als Startdosis. Diese niedrigere Startdosis wurde aus zwei Gründen für die Studie EXPLORER-CN gewählt [74]: Zum einen weisen chinesische Patienten ein niedrigeres durchschnittliches Körpergewicht auf. Zum anderen ist die Prävalenz an Patienten mit dem Phänotyp der langsameren Cytochrom P450 2C19-Metabolisierer in China deutlich höher als in westlichen Populationen. Beides kann zu insgesamt höheren Plasmakonzentrationen von Mavacamten führen, sodass eine niedrigere Startdosis aus Sicherheitsaspekten gewählt wurde. In Bezug auf die Startdosis entspricht die Dosierung in der Studie EXPLORER-CN folglich in großen Teilen der Fachinformation. Die Kriterien zur Dosiserhöhung und auch die maximal zulässige Dosis war in beiden Studien identisch.

Komparator

In beiden Studien war der Komparator mit Placebo in Kombination mit einer HOCM-gerichteten Begleitmedikation, die leitlinienkonform mit Betablockern und CBB wie Diltiazem und Verapamil umgesetzt wurde. Diese entspricht dem Behandlungsstandard, der vor der Einführung von CMI seit Jahrzehnten galt. In beiden Studien erhielten über 90 % der Patienten eine entsprechende Begleitmedikation. Dabei war der Anteil der Patienten, die eine Betablocker-Therapie erhielten, in der Studie EXPLORER-CN Studie höher, während der Einsatz von CCB in der Studie EXPLORER-HCM häufiger war.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war das klinische Ansprechen bei Behandlungsende, als kombinierter Endpunkt aus der pVO₂ und der Verbesserung in der NYHA-Funktionsklasse. Daneben wurden weitere Endpunkte basierend auf der CEPT, der TTE (z. B. LVOT-G), zum Gesundheitsstatus (EQ-5D-5L VAS), zur Lebensqualität (z. B. KCCQ) und zur Verträglichkeit erhoben. Aus dem Nutzendossier zu Mavacamten lassen sich detaillierte Auswertungen der Studie zu diesen Endpunkten entnehmen [5]. In der Studie EXPLORER-CN hingegen war der primäre Endpunkt die Reduktion des LVOTO gemessen als post-Valsalva LVOT-G. CPET-Endpunkte, wie die pVO₂, wurden nicht erhoben. Der einzige erhobene patientenberichtete Endpunkt war der KCCQ, zu dem jedoch lediglich Auswertungen zum Clinical Summary Score vorliegen [53]. Zur Endpunktkategorie Verträglichkeit liegen aus der Studie EXPLORER-CN Ergebnisse zur Anzahl an Patienten mit SUE und zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE vor. Die Operationalisierung und Erhebungszeitpunkte der einzelnen Endpunkte sind jeweils zwischen den Studien ähnlich.

Heterogenität der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 dargestellt. Für die eingeschlossenen Endpunkte NYHA-Funktionsklasse, KCCQ und die Verträglichkeit liegt keine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zwischen den Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN vor. Bezüglich der Endpunkte zum LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) ergibt sich entsprechend der Heterogenitäts-p-Werte und I²-Statistik eine relevante Heterogenität.

Studiendesign

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, placebokontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Mavacamten zusammen mit einer Hintergrundtherapie mit Betablockern und CCB untersucht wird. In beiden Studien wurde Mavacamten in einer 30-wöchigen Behandlungsphase untersucht.

Fazit zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Die beiden Studien bilden die bestverfügbare vergleichende Evidenz für Mavacamten dar. Eine metaanalytische Zusammenfassung ist daher zu prüfen.

Hinsichtlich Studiendesign, Erhebung der Endpunkte und der Patientencharakteristika sind die Studien ähnlich, so dass eine meta-analytische Zusammenfassung grundsätzlich adäquat erscheinen würde. Der Detailgrad der verfügbaren Daten je Studie unterscheidet sich jedoch erheblich, da für die Studie EXPLORER-HCM detaillierte Auswertungen aus einem Dossier vorliegen, während für EXPLORER-CN lediglich eine Publikation der wichtigsten Daten verfügbar ist. Zudem konnte eine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zum LVOT-G identifiziert werden. Insgesamt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse von EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN für Mavacamten und des anschließenden indirekten Vergleichs mit Aficamten daher nur ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie EXPLORER-HCM wurde in Nordamerika, im Vereinigten Königreich, in Europa und Israel durchgeführt, wobei auch in 6 deutschen Studienzentren Patienten rekrutiert worden sind. Insgesamt entsprechen die in der Studie EXPLORER-HCM eingeschlossenen Patienten in Bezug auf ihre Charakteristika dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Mavacamten. Durch den G-BA wurden während der Nutzenbewertung Unsicherheiten bezüglich der zulassungskonformen Anwendung von Mavacamten in der Studie angemerkt: In der Studie wurde ein leicht abweichendes Schema zur Dosierung und Dosisanpassung verwendet, als die Fachinformation vorsieht. Das Dosierungsschema laut Fachinformation wurde jedoch basierend auf der Studie EXPLORER-HCM im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens weiterentwickelt, wobei sowohl die Messung der Mavacamten Plasmakonzentration entfallen ist als auch das angepasste Dosierungsschema für Patienten vom langsamen Cytochrom P450 2C19-Metabolisierer hinzugefügt wurde. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie EXPLORER-HCM wurde daher auch durch den G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss nicht eingeschränkt [47].

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für die Studie EXPLORER-CN wird nicht bewertet, da die Meta-Analyse von EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN, wie im vorherigen Absatz beschrieben, Limitationen aufweist und daher nur ergänzend dargestellt wird.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-127: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei den Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische, globale Phase-III-Studien. Die Patienten wurden während der Randomisierung mittels eines IWRS dem jeweiligen Studienarm zugewiesen. In den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer), da die CPET-Variante einen Einfluss auf die primären Endpunkte haben kann. Weiterhin wurden die Patienten in allen drei Studien entsprechend ihrer Begleitmedikation bei Screening (Betablocker: ja vs. Nein) stratifiziert randomisiert, da auch Betablocker einen verzerrenden Effekt auf die Erhebung des primären Endpunktes nehmen können. In der Studie EXPLORER-HCM erfolgt die Randomisierung zusätzlich stratifiziert nach Eignung für die CMR-Substudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit in allen Studien adäquat erfolgt. Die Studien hatten ein doppel-verblindetes Studiendesign, Patienten, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst, als alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft, wichtige Abweichungen vom Prüfplan festgestellt und die Datenbank geschlossen war.

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor.

Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufen. Bei den Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN handelt es sich um doppelblinde RCT, die den Goldstandard in der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels darstellen.

4.3.2.1.2.3 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Die folgende Prüfung zur Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich umfasst überwiegend die Studie SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM. Ergänzend sind für die Studie EXPLORER-CN die verfügbaren Informationen zu den Patientencharakteristika dargestellt. Der Vergleich des Studiendesigns der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN, deren meta-analytische Zusammenfassung als ergänzende Evidenz für einen weiteren indirekten Vergleich in diesem Dossier herangezogen wird, ist in Abschnitt 4.3.2.1.7.2 beschrieben.

Studiendesign

Es handelt sich bei den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM jeweils um placebokontrollierte Phase-III-Studien mit Parallel-Gruppen-Design. Die Patienten waren jeweils im Verhältnis 1:1 auf die Interventions-Arme (Aficamten bzw. Mavacamten) oder Placebo randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien die CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und die Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein). Zusätzlich wurden Patienten in der Studie EXPLORER-HCM stratifiziert bezüglich der Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein) randomisiert.

Bezüglich der Studienphasen waren die beiden Studien ähnlich: Der Behandlungsphase ging in beiden Studien ein sechs- (SEQUOIA-HCM) bzw. siebenwöchige (EXPLORER-HCM) Screening-Phase voraus, in der die Eignung der Patienten für die Studie festgestellt wurde. Die Behandlungsphase dauerte in der Studie SEQUOIA-HCM 24 Wochen und in der Studie EXPLORER-HCM 30 Wochen, womit beide Studien die für chronische Erkrankungen geforderte Mindestdauer von 24 Wochen erfüllen. An die Behandlungsphase schloss sich in beiden Studien eine vier- (SEQUOIA-HCM) bzw. achtwöchige (EXPLORER-HCM) Nachbeobachtungsphase für die Erhebung von Sicherheitsendpunkten an.

Insgesamt ist das Studiendesign der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hinreichend ähnlich, um systematische Verzerrungen auszuschließen.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Die Patientencharakteristika waren innerhalb der jeweiligen Studie weitestgehend ausgeglichen und entsprechen dem der Population mit dem typischen Krankheitsbild bei symptomatischer HOCM (siehe Tabelle 4-128). Bezüglich des Alters und des Geschlechts und des BMI waren die Patienten in beiden Studien ebenfalls sehr ähnlich. In Bezug auf Abstammung gab es jedoch auffällige Unterschiede, die daraus resultieren, dass die Studie EXPLORER-HCM ausschließlich in Nordamerika, in der EU, im UK und in Israel durchgeführt wurde und keine Studienzentren in Asien eingeschlossen wurden. Die Studie SEQUOIA-HCM, wurde auch in China durchgeführt, sodass der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung in dieser Studie mit fast 20 % deutlich höher ist als in der Studie EXPLORER-HCM (< 5 %). In Bezug auf weitere krankheitsspezifische Charakteristika wie die NYHA-Funktionsklasse, den LVOT-G (sowohl in Ruhe als auch post-Valsalva), die LVEF, die pVO₂ und den KCCQ Clinical Summary Score waren die Studien ebenfalls sehr ähnlich. Dazu gehörten auch vergleichbare Vitalparameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck, die Herzfrequenz und als direkt messbares Ausmaß der Hypertrophie die maximale Wanddicke des linken Ventrikels. In der Studie EXPLORER-HCM hatten bei Baseline etwas mehr Patienten bereits einen ICD implantiert bekommen (Mavacamten-Arm: 22,0 %; Placebo-Arm: 22,7 %) als in der Studie SEQUOIA-HCM (Aficamten-Arm: 15,5 %; Placebo-Arm: 12,1 %). In beiden Studien hatten die Patienten ansonsten mit sehr ähnlichen Raten eine medizinische Vorgeschichte mit Hypertonie, Hyperlipidämie und koronaren Herzerkrankungen. Abgesehen vom eingeschlossenen Anteil asiatischer Patienten sind die Studienpopulationen in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM somit gut vergleichbar und entsprechen einer typischen Patientenkohorte mit symptomatischer HOCM.

Ergänzend wurden in Tabelle 4-128 die Patientencharakteristika der in ausschließlich in China durchgeführten Studie EXPLORER-CN dargestellt, die ebenso mit Ausnahme der Abstammung sehr gut mit denen der anderen Studien vergleichbar sind. Die Meta-Analyse der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN und der darauf basierende indirekte Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten, die jeweils ergänzend in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 dargestellt sind (Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1), bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs anhand der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM. Es ist somit insgesamt von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

durch die Abweichungen in der Abstammung der Patienten in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM auszugehen.

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

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien SEQUOIA-HCM, EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM ^a (N = 251)		EXPLORER-CN ^b (N = 81)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
Demographische Charakteristika						
Alter [Jahre]						
MW (SD)	59,2 (12,6)	59,0 (13,4)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)	52,4 (12,1)	51,0 (11,8)
Median (Min; Max)	59,0 (18; 83)	60,0 (23; 84)	60,0 (26, 82)	60,0 (18, 81)	-	-
Altersgruppe [n (%)]						
≤ 49	29 (20,4)	33 (23,6)	27 (22,0)	25 (19,5)	-	-
50–64	56 (39,4)	51 (36,4)	51 (41,5)	63 (49,2)	-	-
≥ 65	57 (40,1)	56 (40,0)	45 (36,6)	40 (31,3)	-	-
Geschlecht [n (%)]						
Männlich	86 (60,6)	81 (57,9)	66 (53,7)	83 (64,8)	41 (75,9)	17 (63,0)
Weiblich	56 (39,4)	59 (42,1)	57 (46,3)	45 (35,2)	13 (24,1)	10 (37,0)
Abstammung [n (%)]						
Weiß	108 (76,1)	115 (82,1)	115 (93,5)	114 (89,1)	Angaben über die Abstammung liegen nicht vor. Die Studie wurde jedoch ausschließlich in China durchgeführt, weshalb davon auszugehen ist, dass der Großteil der Patienten asiatischer Abstammung ist.	
Schwarz/afroamerikanisch	3 (2,1)	0	1 (0,8)	5 (3,9)		
Amerik. Indianer/Alaska	-	-	0	1 (0,8)		
Asiatisch	29 (20,4)	25 (17,9)	4 (3,3)	2 (1,6)		
Andere	2 (1,4)	0	3 (2,4)	6 (4,7)		
Region [n (%)]						
USA	49 (34,5)	45 (32,1)	53 (43,1)	55 (43,0)	-	-
Außerhalb USA	93 (65,5)	95 (67,9)	70 (56,9)	73 (57,0)	-	-

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

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM ^a (N = 251)		EXPLORER-CN ^b (N = 81)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
China	24 (16,9)	22 (15,7)	-	-	54 (100)	27 (100)
BMI [kg/m²]						
MW (SD)	28,0 (3,76)	28,2 (3,75)	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)	25,2 (3,5)	26,1 (3,6)
Median (Min; Max)	28,1 (18; 35)	28,2 (19; 35)	29,0 (20,8; 51,9)	28,9 (15,9; 50,1)	-	-
Krankheitsspezifische Charakteristika						
NYHA-Funktionsklasse [n (%)]						
II	108 (76,1)	106 (75,7)	88 (71,5)	95 (74,2)	44 (81,5)	18 (66,7)
III	34 (23,9)	33 (23,6)	35 (28,5)	33 (25,8)	10 (18,5)	9 (33,3)
IV	0	1 (0,7)	-	-	-	-
CPET-Variante [n (%)]						
Fahrradergometer	64 (45,1)	63 (45,0)	55 (44,7)	58 (45,3)	-	-
Laufband	78 (54,9)	77 (55,0)	68 (55,3)	70 (54,7)	-	-
LVOT-G in Ruhe [mmHg]						
MW (SD)	54,8 (27,0)	55,3 (32,2)	52 (29)	51 (32)	74,6 (35,1)	73,4 (32,2)
Median (Min; Max)	50,7 (12; 147)	52,1 (8; 155)	-	-	-	-
LVOT-G post-Valsalva [mmHg]						
MW (SD)	82,9 (32,0)	83,3 (32,7)	72 (32)	74 (32)	106,8 (43,2)	99,8 (41,1)
Median (Min; Max)	83,5 (15; 246)	79,7 (11; 194)	-	-	-	-

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

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM ^a (N = 251)		EXPLORER-CN ^b (N = 81)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
LVEF [%]						
MW (SD)	74,8 (5,5)	74,8 (6,3)	74 (6)	74 (6)	77,8 (6,9)	77,0 (6,7)
Median (Min; Max)	75,2 (56; 87)	75,8 (51; 87)	-	-	-	-
KCCQ CSS						
MW (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)	70,3 (16,6)	70,0 (19,4)	82,4 (16,9)	84,4 (17,0)
pVO₂ [ml/kg/min]						
MW (SD)	18,4 (4,5)	18,6 (4,5)	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)	-	-
Median (Min; Max)	18,3 (9; 31)	18,5 (9; 32)	-	-	-	-
NT-proBNP [pg/ml]						
MW (SD)	1.313,9 (1.768,6)	1.229,3 (1.289,9)	70,3 (16,6)	70,0 (19,4)	-	-
Median (Min; Max)	818,0 (13; 16.115);	691,5 (36; 6.086)	783,5 (52; 11.42)	648 (18; 6.067)	-	-
Geometrischer MW (CV%)	734,7 (170,6)	709,8 (160,7)	777 (136)	616 (108)	810,5 (138,3)	1.250,3 (159,9)
hs-cTnI [ng/l]						
MW (SD)	46,5 (136,6)	56,2 (145,3)	12,5 (208)	12,5 (373)	-	-
Median (Min; Max)	12,9 (4; 1.407)	11,5 (4; 1.063)	-	-	33,5 (325,0)	38,7 (443,1)
Systolischer Blutdruck [mmHg]						
MW (SD)	124,6 (15,9)	125,7 (16,0)	128 (16,2)	128 (14,6)	117,1 (13,1)	112,6 (14,6)
Median (Min; Max)	123,5 (84; 166)	124,0 (84; 172)	-	-	-	-
Diastolischer Blutdruck [mmHg]						
MW (SD)	74,6 (10,7)	74,1 (10,6)	75 (10,8)	76 (9,9)	74,4 (9,8)	70,9 (9,7)
Median (Min; Max)	74,0 (48; 102)	74,0 (42; 119)	-	-	-	-

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

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM ^a (N = 251)		EXPLORER-CN ^b (N = 81)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
Herzfrequenz [bpm]						
MW (SD)	65,5 (10,6)	65,6 (11,9)	63 (10,1)	62 (10,6)	65,2 (11,4)	64,4 (7,5)
Median (Min; Max)	64,0 (41; 92)	64,0 (43; 102)	-	-	-	-
Maximale Wanddicke des linken Ventrikels [cm]						
MW (SD)	2,1 (0,3)	2,1 (0,3)	1,9 (0,4)	2,07 (0,3)	2,3 (0,5)	2,4 (0,6)
Median (Min; Max)	2,0 (2; 4)	2,1 (2; 3)	1,9 (1,5; 3,6)	1,9 (1,5; 3,0)	-	-
HOCM-Diagnose-Kriterien [n (%)]						
Familiäre Vorgeschichte mit HCM	41 (28,9)	34 (24,3)	33 (27)	36 (28)	-	-
Bekannte pathogene HCM-Mutation	24 (16,9)	25 (17,9)	-	-	-	-
Pathogen oder wahrscheinlich pathogene HCM-Mutation	-	-	28 (22,8)	22 (17,2)	-	-
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]						
MW (SD)	5,6 (5,4)	6,0 (6,5)	7,0 (7,2)	7,4 (6,6)	-	-
Median (Min, Max)	4,1 (0,0; 26,1)	4,1 (0,0; 45,9)	4,4 (0,2; 49,3)	6,3 (0,2; 34,4)	-	-
Medizinische Vorgeschichte [n (%)]						
Implantation eines ICD	22 (15,5)	17 (12,1)	27 (22,0)	29 (22,7)	-	-
Hypertonie	68 (47,9)	64 (45,7)	60 (48,8)	59 (46,1)	-	-
Paroxysmales Vorhofflimmern	21 (14,8)	20 (14,3)	-	-	-	-
Permanentes Vorhofflimmern	2 (1,4)	1 (0,7)	-	-	-	-

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

Patientencharakteristika zu Baseline	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM ^a (N = 251)		EXPLORER-CN ^b (N = 81)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten (N = 54)	Placebo (N = 27)
Vorhofflimmern (ohne weiter Spezifizierung)	-	-	12 (10)	23 (18)	-	-
Hyperlipidämie	45 (31,7)	31 (22,1)	27 (22)	39 (30)	-	-
Koronare Herzerkrankung	19 (13,4)	16 (11,4)	12 (10)	6 (5)	-	-
^a Die Angaben zur Studie EXPLORER-HCM wurden Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten und der Originalpublikation der Studie entnommen [5, 16] ^b Die Angaben zur Studie EXPLORER-CN wurden der Originalpublikation der Studie entnommen [53] BMI: Body-Mass-Index; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; hs-cTnI: hochsensitives kardiales Troponin I; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SD: Standardabweichung						

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

Sowohl die Studie SEQUOIA-HCM als auch die Studie EXPLORER-HCM waren placebokontrollierte Studien. In beiden Studien war jedoch in beiden Studienarmen eine HOcm-gerichtete Hintergrundtherapie entsprechend der Leitlinienempfehlungen mit Betablockern und CCB ausdrücklich zulässig. Hierbei sollte die Hintergrundtherapie, die zu Baseline bereits bestand, in der Studie fortgeführt werden. Tabelle 4-129 gibt einen Überblick über die HOcm-Hintergrundtherapie in den beiden Studien.

Tabelle 4-129: HOcm-Hintergrundtherapie in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM

Wirkstoffklasse, [Anzahl und Anteil an Patienten [n (%)]	SEQUOIA-HCM (N = 282)		EXPLORER-HCM (N = 251)	
	Aficamten (N = 142)	Placebo (N = 140)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Betablocker	86 (60,6)	87 (62,1)	94 (76)	95 (74)
CCB	44 (31,0)	35 (25,0)	25 (20)	17 (13)
Disopyramid	16 (11,3)	20 (14,3)	-	-
Die Angaben zur Hintergrundtherapie in der Studie EXPLORER-HCM wurden der Originalpublikation der Studie entnommen CCB: Calciumkanal-Antagonist				

Entsprechend der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung war der Anteil an Patienten mit einer Betablocker-Hintergrundtherapie in den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER jeweils zwischen den Studienarmen gut ausgeglichen. Der Anteil an Patienten mit einer Hintergrundtherapie mit einem Betablocker war in der Studie EXPLORER-HCM mit etwa 75 % pro Studienarm etwas höher als in der Studie SEQUOIA-HCM (knapp über 62 %). Für eine Hintergrundtherapie mit CCB wurde nicht stratifiziert randomisiert, sodass in beiden Studien der Interventions-Arm jeweils einen höheren Anteil an Patienten mit CCB in der Hintergrundtherapie aufwies. War der Anteil an Patienten mit einer Betablocker-Hintergrundtherapie in der Studie SEQUOIA-HCM etwas niedriger, erhielten jedoch mehr Patienten in dieser Studie einen CCB als in der Studie EXPLORER-HCM (25,0 % vs. 13 %, jeweils im Placebo-Arm). Disopyramid war nur in der Studie SEQUOIA-HCM als Hintergrundtherapie zulässig (Aficamten-Arm: 11,3 %; Placebo-Arm: 14,3 %). Insgesamt erhielten in beiden Studien deutlich über 90 % der Patienten eine HOcm-Hintergrundtherapie entsprechend der langjährigen leitliniengerechten Standardtherapie, wobei jedoch in der Studie SEQUOIA-HCM das Verhältnis von Betablockern zu CCB leicht zugunsten der CCB verschoben war. Der Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs der beiden Therapien wird jedoch als gering eingeschätzt. Systematische Verzerrung aufgrund der Unterschiede in den Brückenkomparatoren sind für die Ergebnisse zum indirekten Vergleich auszuschließen.

Operationalisierung der Endpunkte

Es handelt sich bei den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM um Zulassungsstudien, die in den letzten Jahren durchgeführt und von der EMA bewertet wurden. Es bestehen daher große Übereinstimmungen in Bezug auf das jeweilige Studiendesign und somit auch die erhobenen Endpunkte und ihre Operationalisierung. Für Mavacamten liegt zudem das Dossier der Nutzenbewertung als Datenquelle genutzt vor, das durch das IQWiG bereits bewertet worden ist. Für den indirekten Vergleich liegen somit Ergebnisse gemäß den Anforderungen des G-BA für die erhobenen Endpunkte vor. Bedingt durch die längere Behandlungsphase in der Studie EXPLORER-HCM von 30 Wochen im Vergleich zur Studie SEQUOIA-HCM (24 Wochen) betreffen relevante Unterschiede bezüglich der Endpunkte insbesondere deren exakte Erhebungszeitpunkte.

Mittels CPET erhobene Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA-HCM war die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben als pVO₂ mittels CEPT. In der Studie EXPLORER-HCM war die pVO₂ ein sekundärer Endpunkt. In beiden Studien wurde der CPET im Rahmen des Screenings und bei Behandlungsende vergleichbar nach standardisiertem Vorgehen als symptomlimitierte Untersuchung vorgenommen. Die Verteilung der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) war dabei zwischen den Studien und auch innerhalb der Studien zwischen den Studienarmen nahezu identisch (Studienübergreifend: Fahrradergometer: etwa 45 %; Laufband: 55 %). Die Verbesserung der pVO₂ wurde für beide Studien vergleichbar mittels ANCOVA ausgewertet. Die maximale Belastungszeit, als weiterer mittels CPET erhobener Endpunkt, war in beiden Studien identisch als Dauer zwischen dem Beginn und dem regulären Ende des CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund von vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome operationalisiert und wurde mittels ANCOVA ausgewertet. Die maximale Belastungszeit wurde zusätzlich als Zeit bis zum Abbruch der CPET bei Behandlungsende mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Mittels TTE erhobene Endpunkte

Mittels TTE wurden in beiden Studien die Wirksamkeit von Aficamten bzw. Mavacamten auf die Verbesserung der Herzstruktur und Funktion untersucht. Die TTE erfolgte ebenfalls jeweils nach standardisiertem Vorgehen unter Aufsicht von zentralen Echokardiographie-Labors. Die Interpretation der TTE-Ergebnisse zu Verwendung für die Wirksamkeitsauswertungen erfolgte ausschließlich durch die zentralen Echokardiographie-Labore.

TTE-Untersuchungen wurden in der Studie SEQUOIA-HCM während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 durchgeführt. In der Studie EXPLORER-HCM wurde die TTE ebenfalls während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowie leicht abweichend zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26, 30 und Woche 38 durchgeführt.

Ausgewertet wurden die für den indirekten Vergleich herangezogenen TTE-Endpunkte in beiden Studien mittels MMRM als Verbesserung zu Behandlungsende (Woche 24 bzw. Woche 30) im Vergleich zur Baseline.

NYHA-Funktionsklasse

Die NYHA-Funktionsklasse wurde in beiden Studien anhand der gleichen NYHA-Kriterien durch den Studienarzt bestimmt. In der Studie SEQUOIA-HCM wurde die NYHA-Funktionsklasse im Rahmen des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 beurteilt. In der Studie EXPLORER-HCM wurde die NYHA-Funktionsklasse ebenfalls während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowie abweichend zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und Woche 30 beurteilt.

Der Endpunkt zur NYHA-Funktionsklasse war für beide Studien identisch als Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline operationalisiert und wurde mittels binärer Analyse ausgewertet.

Kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen

Für beide Studien wurde ein kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen identisch operationalisiert und als binäre Analyse ausgewertet. Die dem kombinierten Endpunkt zugrunde liegenden Parameter pVO_2 und NYHA-Funktionsklasse wurde, wie oben beschrieben, in beiden Studien vergleichbar erhoben und operationalisiert.

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf die pVO_2 als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline
 - Responder waren jeweils identisch definiert:
 - Verbesserung der pVO_2 um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER
 - Verbesserung der pVO_2 um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse

Patientenberichtete Endpunkte

In beiden Studien wurden der PGI-C, der EQ-5D-5L VAS und der KCCQ als patientenberichtete Endpunkte erhoben. Hierbei kamen die gleichen Erhebungsinstrumente zum Einsatz.

PGI-C

Der PGI-C wurde in der Studie SEQUOIA-HCM nur beim Behandlungsende erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM hingegen fand die Erhebung in den Wochen 6, 10, 14, 18, 22, 26, 28 und 38 statt. Maßgeblich für die Auswertung ist jedoch jeweils nur die Erhebungen zu Behandlungsende. Ausgewertet für den indirekten Vergleich wurden die folgenden zwischen den Studien identischen Operationalisierungen als binären Analysen:

- Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende
- Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende

EQ-5D-5L VAS

In der Studie SEQUOIA-HCM wurde die EQ-5D-5L VAS im Rahmen des an Tag 1 und zu den Studienvisiten in Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM fand die Erhebung hingegen an Tag 1 und in Woche 6, 12, 18, 30 und 38 statt. Für die Studien beide Studien wurden die Ergebnisse zur EQ-5D-5L VAS als kontinuierliche Analysen mittels MMRM ausgewertet:

- Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline

KCCQ

In der Studie SEQUOIA-HCM an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 gemeinsam mit den anderen PRO vor den weiteren Studienaktivitäten erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM wurde der KCCQ an Tag 1 und in den Wochen 6, 12, 18 und 30 durch die Patienten ausgefüllt. Die Operationalisierung erfolgte in beiden Studien als Verbesserung des KCCQ zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline und wurde mittels MMRM für die drei Scores des KCCQ ausgewertet.

NT-proBNP

Blutproben für die Erhebung des NT-proBNP wurden in beiden Studien im Rahmen der Studienvisiten in Ruhe und vor der Einnahme der Studienmedikation am jeweiligen Tag genommen. Die Blutentnahmen fanden in der Studie SEQUOIA-HCM an Tag 1 und in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 und in der Studie EXPLORER-HCM an Tag 1 und in den Wochen 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 statt. Ausgewertet wurden die Daten zum NT-proBNP für beide Studien mittels MMRM als Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline.

Verträglichkeitsendpunkte

Die Verträglichkeit wurde in den beiden Studien jeweils nach internationalen Standards gemäß Good Clinical Practice erfasst. UE wurden im gesamten Studienverlauf ab der ersten Gabe der Studienmedikation kontinuierlich erhoben. In der Studie SEQUOIA-HCM wurden die UE bis 28 Tage und in der Studie EXPLORER-HCM bis 56 Tage nach Ende der Behandlungsphase und damit länger erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach dem etablierten und anerkannten MedDRA-System in der jeweils bei Studienbeginn aktuellen Version (SEQUOIA-HCM: Version 26.0; EXPLORER-HCM: Version 21.0). Schwere UE wurden in den Auswertungen der beiden Studien leicht abweichend operationalisiert: In der Studie SEQUOIA-HCM wurden schwere UE definiert als Ereignisse, die spürbare Beschwerden verursachen und die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen oder den Patienten in die Lage bringen, dass er die Studie nicht weiter fortsetzen kann und eine Behandlung oder ein Eingriff erforderlich ist. In der Studie EXPLORER-HCM waren schwere UE operationalisiert als schwere UE (Patient ist aufgrund des UE unfähig eine übliche Tätigkeit auszuüben), lebensbedrohliche UE und tödliche UE. Ausgewertet wurden die Verträglichkeitsendpunkte in beiden Studien als die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE mittels binärer Analysen.

Statistische Methoden der einbezogenen Analysen

Binäre Analysen

Binäre Analysen für beide Studien mittels CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten durchgeführt, wobei die Effektschätzer RR, OR und RD jeweils mit 95%-KI und die p-Werte berichtet wurden. Für die Studie SEQUOIA-HCM wurden der p-Wert korrespondierend zum OR mittels CMH-Tests und die p-Werte korrespondierend zum RR und RD mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Konfidenzintervalle aller drei Effektschätzer beruhen auf einer Normalverteilungsapproximation. Abweichend hierzu wurde basierte für die Studie EXPLORER-HCM für das OR das 95%-KI auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Für das RR und die RD basierten sowohl das 95%-KI als auch der p-Wert auf Normalverteilungsapproximation.

ANCOVA

Die ANCOVA-Modelle für die Analysen der Studie SEQUOIA-HCM enthielten als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, den jeweiligen Baseline-Wert und das Körpergewicht. Für die Analysen der Studie EXPLORER-HCM gingen in die ANCOVA abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Es wurden die gleichen Effektschätzer für beide Studien berichtet.

MMRM

Die MMRM für die Analysen der Studie SEQUOIA-HCM umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die Analysen der Studie EXPLORER-HCM gingen in die MMRM abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert.

Fazit zur Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Endpunkte

In den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM wurden die beschriebenen Endpunkte überwiegend ähnlich erhoben und operationalisiert. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Behandlungsphase kommt es zwischen den Studien zu leicht abweichenden Erhebungszeitpunkten. Für alle Analysen ist jedoch der Unterschied zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline maßgeblich, sodass hierdurch keine systematischen Verzerrungen entstehen. Die um 6 Wochen längere Behandlungsdauer und die längere Nachbeobachtungszeit von bis zu 56 Tagen führt zu einer längeren Erhebung von UE in der Studie EXPLORER-HCM. Schwere UE wurden in den beiden Studien zudem leicht abweichend operationalisiert, sodass die Ergebnisse zu UE im indirekten Vergleich potenziell mit Unsicherheiten behaftet sein können.

Fazit zur Ähnlichkeitsannahme

Die beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM sind bezüglich des grundsätzlichen Studiendesigns, der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierungen und Validität und der wesentlichen demographischen Patientencharakteristika und Krankheitscharakteristika zu Baseline ähnlich und damit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet. Es bestehen leichte Abweichungen in Nachbeobachtungszeit für UE und der Operationalisierung der schweren UE sowie bezüglich des Verhältnisses an Patienten, die eine Hintergrundtherapie mit Betablocker bzw. CCB erhalten haben zwischen den Studien. Diese Abweichungen können zu Unsicherheiten führen, die die grundsätzliche Validität des indirekten Vergleiches jedoch nicht infrage stellen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkte	Studien			Auswertung im Dossier mittels indirekten Vergleichs	
	SEQUOIA-HCM	EXPLORER-HCM	EXPLORER-CN	SEQUOIA-HCM vs EXPLORER-HCM	SEQUOIA-HCM vs Meta-Analyse ^a
Mortalität	Nein ^b	Nein ^b	Nein ^b	Nein ^b	
Morbidität					
Klinisches Ansprechen					
pVO ₂	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
NYHA-Funktionsklasse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Allgemeine Symptomatik (PGI-C)	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Maximale Belastungszeit					
Maximale Belastungszeit	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Zeit bis zum Abbruch der CPET	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
NT-proBNP	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

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

Endpunkte	Studien			Auswertung im Dossier mittels indirekten Vergleichs	
	SEQUOIA-HCM	EXPLORER-HCM	EXPLORER-CN	SEQUOIA-HCM vs EXPLORER-HCM	SEQUOIA-HCM vs Meta-Analyse ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Verträglichkeit					
UE ^c	Ja	Ja	Ja ^d	Ja	Ja
^a Die Meta-Analyse der beiden Studien mit Mavacamten EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN wird ergänzend dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.3.) ^b Todesfälle wurden in allen eingeschlossenen Studien im Rahmen der Verträglichkeitsendpunkte erhoben. ^c Es werden lediglich UE-Gesamtraten dargestellt, da für Mavacamten keine Auswertungen zu UE auf Ebene von SOC und PT vorlagen. ^d Aus der Studie EXPLORER-CN liegen lediglich Gesamtraten zu jeglichen UE und SUE vor. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 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; PT: Preferred Terms nach MedDRA; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala					

4.3.2.1.3.1 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen auf Basis von RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

4.3.2.1.3.1.1 Morbidität

4.3.2.1.3.1.1.1 Klinisches Ansprechen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
pVO₂				
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•
LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva)				
1	SEQUOIA-HCM	•		•
2	EXPLORER-HCM		•	•
	EXPLORER-CN		•	•
NYHA-Funktionsklasse				
1	SEQUOIA-HCM	•		•
2	EXPLORER-HCM		•	•
	EXPLORER-CN		•	•
Kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen				
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•
LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; NYHA: New York Heart Association; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

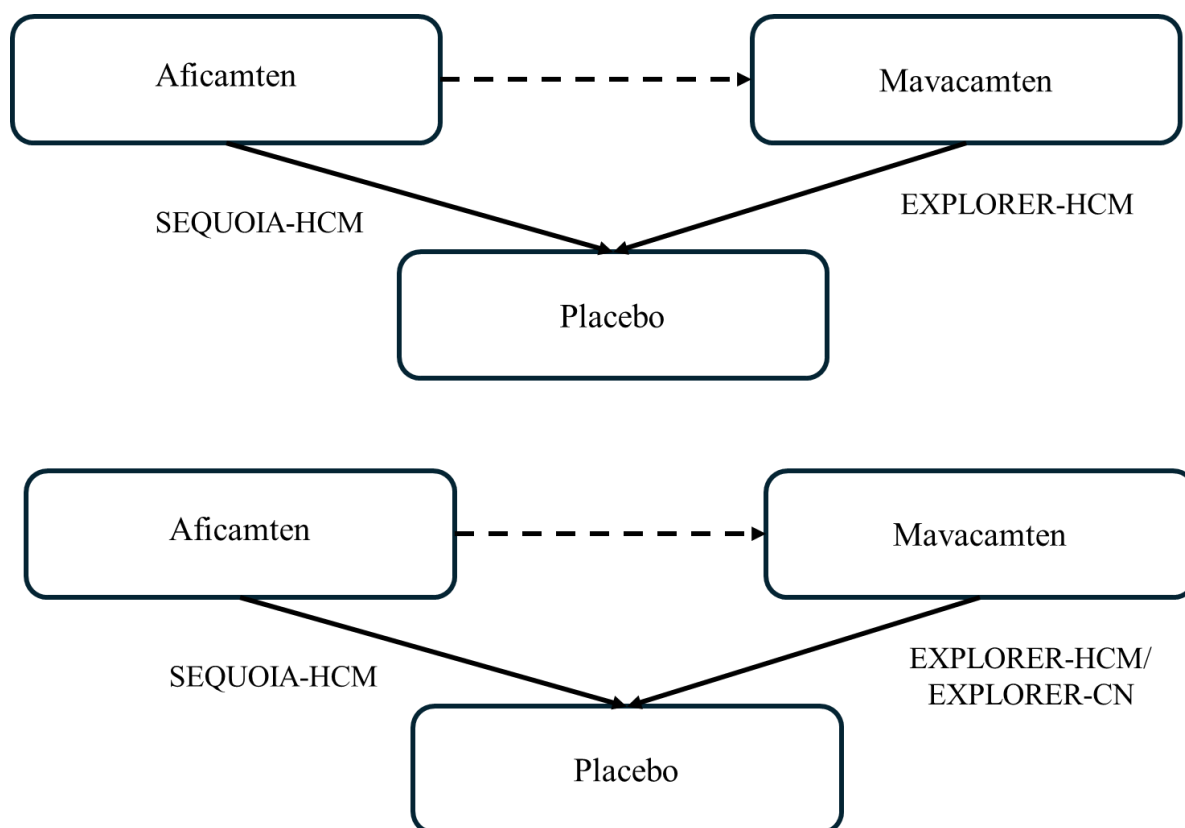


Abbildung 4-42: Netzwerkstrukturen die indirekten Vergleiche für den Endpunkt Klinisches Ansprechen – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung zum Endpunkt klinisches Ansprechen ist in Tabelle 4-23 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung des Endpunkts zum klinischen Ansprechen in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-23). Es bestehen folgende Abweichungen: pVO₂ Erhebung der CPET zu Behandlungsende in Woche 30 anstelle Woche 24 Die ANCOVA zur Auswertung als kontinuierliche Analyse umfasste abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt

	<u>LVOT-G</u> In der Studie EXPLORER-HCM wurde die TTE zur Erhebung der LVOT-G ebenfalls während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowie abweichend zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 12, 18, 22, 26, 30 und Woche 38 durchgeführt. In die MMRM gingen abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert. <u>NYHA-Funktionsklasse</u> Die NYHA-Funktionsklasse wurde während des Screenings und an Tag 1 der Studie sowie abweichend zur Studie SEQUOIA-HCM zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und Woche 30 beurteilt. Für den Gruppenunterschied wurden die Effektschätzer OR, RR und RD für stratifizierte 2x2 Tabellen berichtet. Die Effektschätzer wurden ebenfalls mittels CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. Für das OR basierte das 95%-KI auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Für das RR und die RD basierten sowohl das 95%-KI als auch der p-Wert auf Normalverteilungsapproximation. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie verwendet. <u>Kombinierter Endpunkt zum Ansprechen</u> Die Abweichungen zur Studie SEQUOIA-HCM bezüglich des kombinierten Endpunkts und der zugrunde liegenden Einzelkomponenten werden bei den Einzelkomponenten oben beschrieben. Die Definitionen des Ansprechens waren identisch definiert. Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
EXPLORE R-CN	Die Operationalisierungen des Endpunkts zum klinischen Ansprechen waren in der Studie EXPLORER-CN vergleichbar zur Studie EXPLORER-HCM (siehe oben). Ein CPET wurde in der Studie nicht durchgeführt. Abweichungen zur Studie EXPLORER-HCM werden im Folgenden beschrieben: <u>LVOT-G</u> Die TTE wurde während des Screenings, an Tag 1 der Studie und zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 12, 18, 24, 26 und 30 durchgeführt. <u>NYHA-Funktionsklasse</u> Die Beurteilung der NYHA-Funktionsklasse fand während des Screenings und an Tag 1 der Studie zu den Studienvisiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 24, 26 und Woche 30 statt. MMRM zu den Analysen der LVOT-G wurden identisch zur Studie EXPLORER-HCM durchgeführt. Der binäre Endpunkt zur NYHA-Funktionsklasse wurde unstratifiziert mittels Vierfeldertafel berechnet. Grundlage waren hierfür die in der Originalpublikation der Studie berichteten Ereignisraten [53]. Die zugehörigen 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet.
	ANCOVA: Analysis of Covariance; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; TTE: transthorakale Echokardiographie

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

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

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-CN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt Klinisches Ansprechen sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – Studie EXPLORER-HCM

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95.-%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95.-%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95.-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95.-%-KI]
120	1,28 [0,64; 1,91]	125	-0,07 [-0,69; 0,55]	1,35 [0,58; 2,12] < 0,0006	0,44 [0,18; 0,69]
^a Die Berechnung erfolgte mittels ANCOVA. In die ANCOVA gingen die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und der Baseline-Wert als feste Effekte ein. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. ANCOVA: Analysis of Covariance; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme					

Bezüglich der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline lag in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-134).

LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Studie EXPLORER-HCM

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
LVOT-G post-Valsalva					
123	-48,55 [-53,59; -43,50]	128	-10,95 [-15,87; -6,03]	-37,59 [-44,12; -31,07] < 0,0001	-1,42 [-1,70; -1,14]
LVOT-G in Ruhe					
123	-37,98 [-42,07; -33,89]	128	-5,90 [-9,89; -1,90]	-32,09 [-37,35; -26,82] < 0,0001	-1,50 [-1,78; -1,22]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gingen als feste Effekte in das Modell ein; der Patient wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind					

Bezüglich der Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G, sowohl post-Valsalva als auch in Ruhe, ergab sich in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-135).

NYHA-Funktionsklasse

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	RR [95%-KI] p-Wert^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^b
80/123 (65,0)	40/128 (31,3)	2,06 [1,55; 2,73] < 0,0001	4,28 [2,45; 8,00] < 0,0001	33,29 [21,83; 44,74] < 0,0001
^a Patienten, für die keine geeigneten Werte zur NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Diese Non-Responder-Imputation wurde bei jeweils 2 Patienten in beiden Behandlungsarmen angewandt. ^b RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^c OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 und andernfalls als Non-Responder imputiert. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich der Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse, operationalisiert als Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse, lag in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-136).

Kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-HCM

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO ₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^{a,b}	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^{a,b}	RR [95-%-KI] p-Wert ^c	OR [95-%-KI] p-Wert ^d	RD [95-%-KI] p-Wert ^c
45/123 (36,6)	22/128 (17,2)	2,12 [1,36; 3,31] 0,0009	2,74 [1,51; 5,44] 0,0005	19,47 [8,65; 30,30] 0,0004
^a Responder waren definiert als Patienten, die entweder eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse bei Studienende erreichten. ^b Patienten, für die keine geeigneten Werte zur NYHA-Funktionsklasse bzw. pVO₂ zu Behandlungsende vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Diese Non-Responder-Imputation wurde bei jeweils 3 Patient in beiden Behandlungsarmen angewandt. ^c RR und RD wurden mit der MH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^d OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich des klinischen Ansprechens, als Verbesserung sowohl in Bezug auf die pVO₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline lag in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-137).

Ergänzende Darstellung: Studie EXPLORER-CN

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus der Studie EXPLORER-CN ergänzend dargestellt und beschrieben.

LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Studie EXPLORER-CN

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo
N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a
LVOT-G post-Valsalva				
54	-51,1 (6,2)	27	19,2 (8,5)	-70,3 [-89,6; -50,9] < 0,001
LVOT-G in Ruhe				
54	-49,0 (4,6)	27	6,0 (6,3)	-55,0 [-69,1; -40,9] < 0,001
^a Berechnet mittels MMRM. Das Modell umfasste den Baseline-Wert des post-Valsalva LVOT-G und den Stratifizierungsfaktor als Kovariate und die Behandlung, die Studienvisite/den Zeitpunkt und eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion als fixe Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt. Die Angaben sind der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [53]. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SE: Standardfehler				

Bezüglich der Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G, sowohl post-Valsalva als auch in Ruhe, ergab sich in der Studie EXPLORER-CN ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-135).

NYHA-Funktionsklasse

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Studie EXPLORER-CN

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
32/54 (59,3)	4/27 (14,8)	4,00 [1,58; 10,15] 0,0001	8,36 [2,54; 27,56] 0,0001	0,44 [0,26; 0,63] 0,0001
^a Patienten, für die keine geeigneten Werte zur NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. ^b RR, OR und RD wurden unstratifiziert mittels Vierfeldertafel berechnet. Grundlage waren hierfür waren die in der Originalpublikation der Studie berichteten Ereignisraten [45]. Die zugehörigen 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet. Die Angaben sind der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [53]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich der Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline lag in der Studie EXPLORER-CN ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-139).

Ergänzende Darstellung: Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN ergänzend als Forest Plots dargestellt und beschrieben.

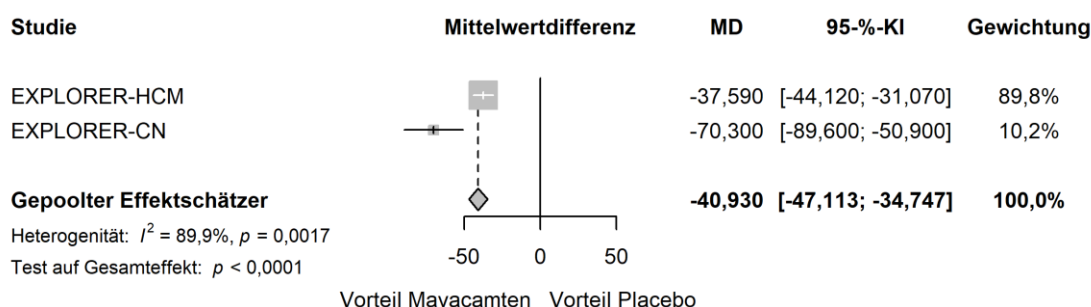
LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE

Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – post-Valsalva LVOT-G – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

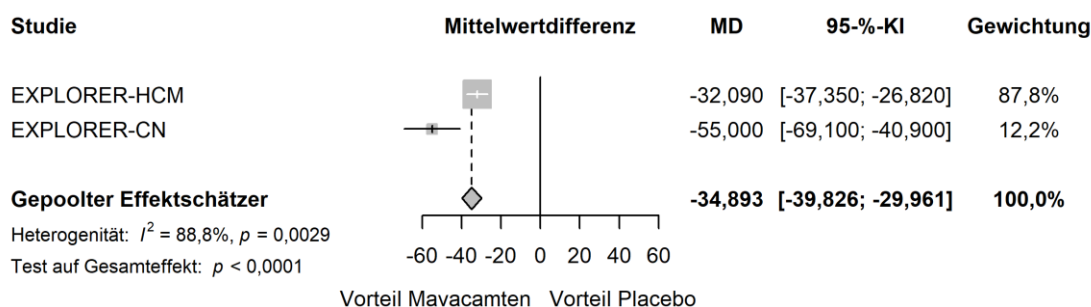


Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – LVOT-G in Ruhe – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN bezüglich der Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G (sowohl post-Valsalva als auch in Ruhe) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Mavacamten im Vergleich zu Placebo, der in den Einzelstudien gefunden wurde. Der Test auf Heterogenität ergibt jedoch für die Meta-Analysen beider LVOT-G-Varianten Heterogenitäts-p-Werte $< 0,05$, was auf eine relevante Heterogenität hindeutet. Entsprechend der I^2 -Statsistik von 89,9 % bzw. 88,8 % ist gemäß dem IQWiG-Methodenpapier von erheblicher Heterogenität auszugehen [6]. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden daher nur ergänzend dargestellt.

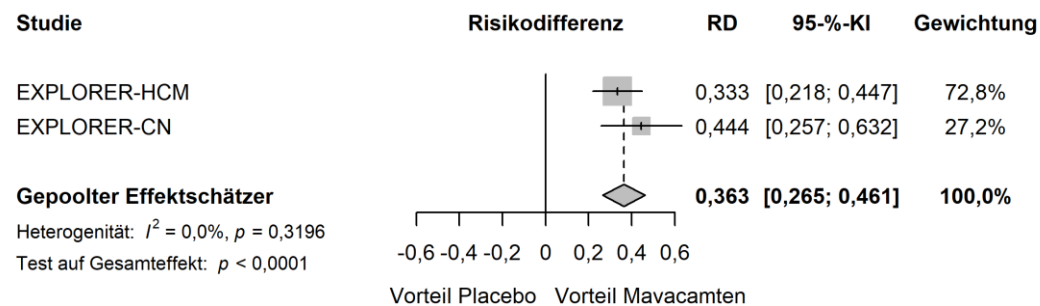
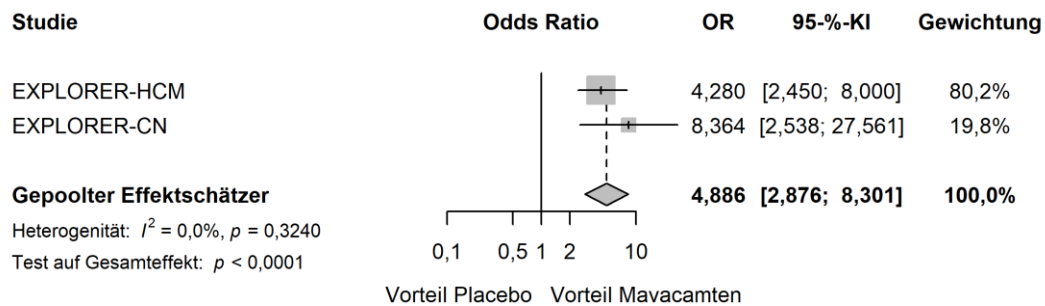
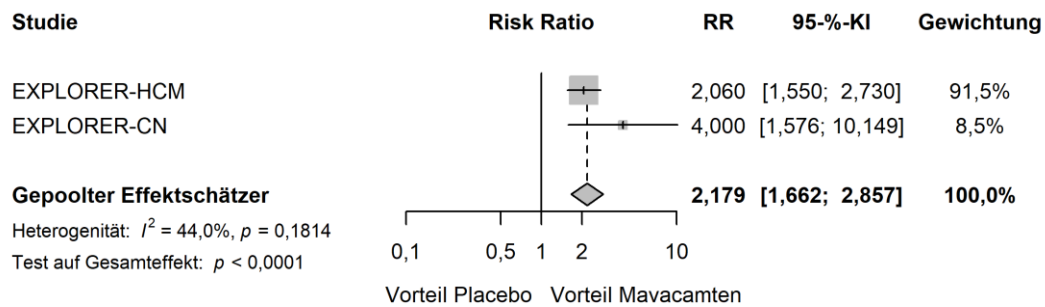
NYHA-Funktionsklasse

Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche – NYHA-Funktionsklasse – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN bezüglich der Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Mavacamten im Vergleich zu Placebo, der in den

Einzelstudien gefunden wurde (siehe Abbildung 4-45). Die Tests auf Heterogenität für die drei Effektschätzer ergeben keine Hinweise auf relevante Heterogenität.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂ – erhoben mittels CPET

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – maximale Sauerstoffaufnahme, pVO₂

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO ₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
1,71 [1,00; 2,42]	1,35 [0,58; 2,12]	0,36 [-0,69; 1,41] 0,5019	0,08 [-0,16; 0,33]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme			

Bezüglich der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂ mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline liegen im indirekten Vergleich numerische Vorteile für Aficamten gegenüber Mavacamten vor, die nicht statistisch signifikant sind.

LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva), erhoben mittels TTE

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva)

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
LVOT-G post-Valsalva			
-50,21 [-56,89; -43,53]	-37,59 [-44,12; -31,07]	-12,62 [-21,94; -3,30] 0,0079	-0,33 [-0,57; -0,08]
LVOT-G in Ruhe			
-39,78 [-45,65; -33,90]	-32,09 [-37,35; -26,82]	-7,69 [-15,56; 0,18] 0,0555	-0,24 [-0,48; 0,01]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkompator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts			

Für die Reduktion der LVOTO, gemessen als post-Valsalva LVOT-G, liegen basierend auf dem indirekten Vergleich signifikante Vorteile für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten vor (LSMD [95%-KI]: -12,62 [-21,94; -3,30]; p = 0,0079). Für die Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G in Ruhe, liegen basierend auf dem indirekten Vergleich numerische Vorteile für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten vor (LSMD [95%-KI]: -7,69 [-15,56; 0,18]; p = 0,0555), die nicht statistisch signifikant sind.

Ergänzende Darstellung des indirekten Vergleichs unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Reduktion der LVOTO, erhoben als LVOT-G, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo ^a	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95-%-KI]	LSMD [95-%-KI]	LSMD [95-%-KI] p-Wert	Hedges' g [95-%-KI]
LVOT-G post-Valsalva			
-50,21 [-56,89; -43,53]	-40,93 [-47,11; -34,75]	-9,28 [-18,36; -0,20] 0,0451	-0,23 [-0,45; -0,00]
LVOT-G in Ruhe			
-39,78 [-45,65; -33,90]	-34,89 [-39,83; -29,96]	-4,89 [-12,54; 2,76] 0,2107	-0,14 [-0,36; 0,08]
^a Metanalyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (siehe oben, Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44) ^b Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers und der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [5, 53]. KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVOTO: Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts			

Die statistisch signifikanten Vorteile von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten in Bezug auf die Reduktion der LVOTO, gemessen als post-Valsalva LVOT-G werden bestätigt, wenn die Studie EXPLORER-CN mittels meta-analytischer Zusammenfassung mit der Studie EXPLORER-HCM in den indirekten Vergleich einbezogen wird (LSMD [95-%-KI]: -9,28 [-18,36; -0,20]; p = 0,0451). Gleiches gilt für den numerischen Vorteil von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten in Bezug auf die Reduktion der LVOTO, gemessen als LVOT-G in Ruhe (LSMD [95-%-KI]: -4,89 [-12,54; 2,76]; p = 0,2107).

NYHA-Funktionsklasse

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – NYHA-Funktionsklasse

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
RD [95%-KI]	0,34 [0,23; 0,45]	0,33 [0,22; 0,45]	0,01 [-0,15; 0,17]	0,9132
RR [95%-KI]	2,41 [1,75; 3,33]	2,06 [1,55; 2,73]	1,17 [0,76; 1,80]	0,4707
OR [95%-KI]	4,42 [2,65; 7,37]	4,28 [2,45; 8,00]	1,03 [0,47; 2,26]	0,9371
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Für die Verbesserung der Symptomatik der Herzinsuffizienz, gemessen als NYHA-Funktionsklasse, liegen basierend auf dem indirekten Vergleich numerische Vorteile für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten vor, die statistisch nicht signifikant sind (siehe Tabelle 4-143).

Ergänzende Darstellung des indirekten Vergleichs unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – LVOT-G (in Ruhe und post-Valsalva) – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo ^a	Indirekter Vergleich ^b	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
RD [95%-KI]	0,34 [0,23; 0,45]	0,36 [0,27; 0,46]	-0,2 [-0,17; 0,12]	0,7712
RR [95%-KI]	2,41 [1,75; 3,33]	2,18 [1,66; 2,89]	1,11 [0,73; 1,69]	0,6355
OR [95%-KI]	4,42 [2,65; 7,37]	4,89 [2,88; 8,30]	0,90 [0,43; 1,89]	0,7885
^a Metanalyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (siehe oben, Abbildung 4-45). ^b Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkompator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers und der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [5, 53]. KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Die numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteile von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik der Herzinsuffizienz, gemessen als NYHA-Funktionsklasse, werden bestätigt, wenn die Studie EXPLORER-CN mittels meta-analytischer Zusammenfassung mit der Studie EXPLORER-HCM in den indirekten Vergleich einbezogen wird.

Kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – NYHA-Funktionsklasse

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO ₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
RD [95%-KI]	0,29 [0,19; 0,39]	0,19 [0,09; 0,30]	0,09 [-0,05; 0,24]	0,2186
RR [95%-KI]	3,09 [1,96; 4,89]	2,12 [1,36; 3,31]	1,46 [0,77; 2,76]	0,2452
OR [95%-KI]	4,70 [2,61; 8,48]	2,74 [1,51; 5,44]	1,72 [0,72; 4,10]	0,2247
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

In Bezug auf das klinische Ansprechen, operationalisiert als klinisch relevante Verbesserung der pVO₂ und der NYHA-Funktionsklasse zu Behandlungsende, liegen basierend auf dem indirekten Vergleich numerische Vorteile für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten vor, die statistisch nicht signifikant sind (siehe Tabelle 4-145).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse Studie EXPLORER-CN, der Meta-Analyse EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN und des anschließenden indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht bewertbar. Diese Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

4.3.2.1.3.1.1.2 Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

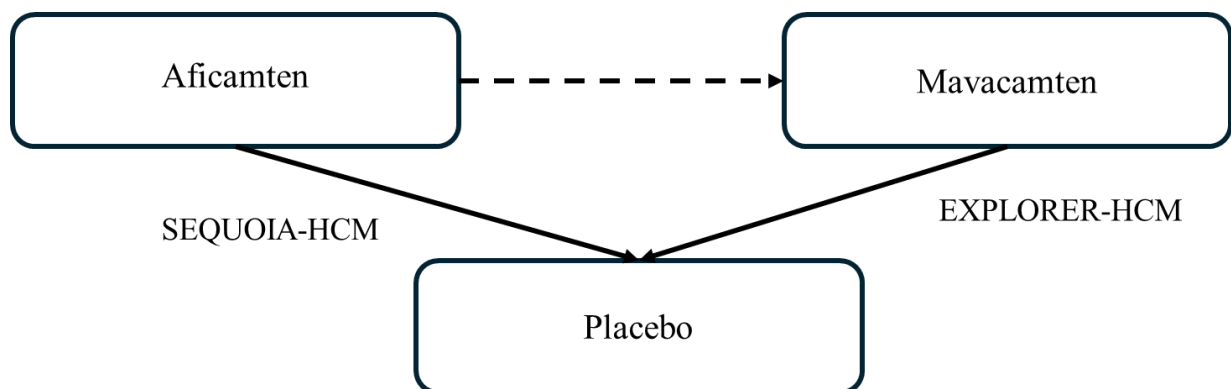


Abbildung 4-46: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-147: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeine Symptomatik (PGI-C)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) ist in Tabelle 4-39 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-39). Es bestehen folgende Abweichungen: Abweichend zur Studie SEQUOIA-HCM wurde der PGI-C in der Studie EXPLORER-HCM zusätzlich auch in Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 28 und 38 erhoben. Für den Gruppenunterschied wurden die Effektschätzer OR, RR und RD für stratifizierte 2x2 Tabellen berichtet. Die Effektschätzer wurden mittels CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. Für das OR basierte das 95%-KI auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Für das RR und die RD basierten sowohl das 95%-KI als auch der p-Wert auf Normalverteilungsapproximation. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie verwendet. Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio	

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

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

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM

Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende				
99/114 (86,8)	56/115 (48,7)	1,77 [1,45; 2,17] < 0,0001	7,07 [3,46; 14,54] < 0,0001	37,88 [26,84; 48,91] < 0,0001
Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende				
6/114 (5,3)	17/115 (14,8)	0,37 [0,16; 0,88] 0,0249	0,32 [0,10; 0,92] 0,0244	-9,17 [-16,71; -1,63] 0,0171
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. Das 95 %-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert auf dem CMH-Test. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; MH: Mantel-Haenszel; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich der Verbesserung der allgemeinen Symptomatik erhoben mittels des PGI-C lag in der Studie EXPLORER-HCM unabhängig vom Responsekriterium ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-149).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
Anteil an Patienten mit jeglicher Verbesserung auf dem PGI-C bei Behandlungsende				
RD [95-%-KI]	0,30 [0,20; 0,41]	0,38 [0,27; 0,49]	-0,08 [-0,23; 0,08]	0,3313
RR [95-%-KI]	1,61 [1,34; 1,95]	1,77 [1,45; 2,17]	0,91 [0,69; 1,20]	0,5072
OR [95-%-KI]	3,99 [2,36; 6,74]	7,07 [3,46; 14,54]	0,56 [0,23; 1,37]	0,2067
Anteil an Patienten mit jeglicher Verschlechterung auf dem PGI-C bei Behandlungsende				
RD [95-%-KI]	-0,09 [-0,15; -0,04]	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,00 [-0,10; 0,09]	0,9760
RR [95-%-KI]	0,19 [0,06; 0,63]	0,37 [0,16; 0,88]	0,51 [0,12; 2,22]	0,3670
OR [95-%-KI]	0,17 [0,05; 0,59]	0,32 [0,10; 0,92]	0,52 [0,10; 2,80]	0,4472
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet.				
Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5].				
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Bezüglich des Endpunkts Allgemeine Symptomatik, erhoben mittels PGI-C, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten (siehe Tabelle 4-150).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.3 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-151: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

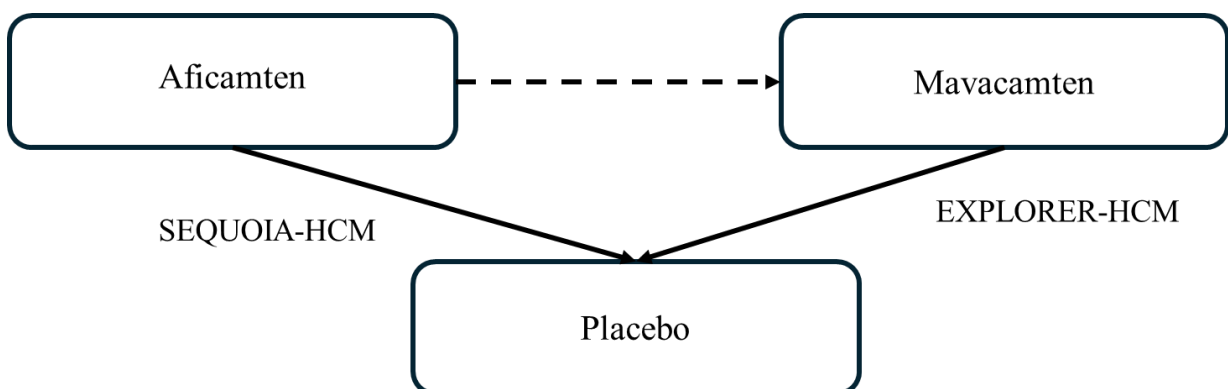


Abbildung 4-47: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-152: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) ist in Tabelle 4-44 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-44). Es bestehen folgende Abweichungen: In der Studie EXPLORER-HCM fand die Erhebung an Tag 1 und in Woche 6, 12, 18, 30 und 38 statt. Für die Analysen gingen in die MMRM abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert. Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
100	9,18 [5,58; 12,78]	97	0,41 [-3,12; 4,02]	8,77 [4,17; 13,38] 0,0002	0,53 [0,25; 0,81]

^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gingen als feste Effekte in das Modell ein; der Patient wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert.

Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5].

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; VAS: visuelle Analogskala

Bezüglich der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline lag in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo vor (siehe Tabelle 4-154).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
4,85 [1,95; 7,74]	8,77 [4,17; 13,38]	-3,92 [-9,36; 1,51] 0,1569	-0,18 [-0,44; 0,07]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; VAS: visuelle Analogskala			

Bezüglich der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS zu Behandlungsende ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten (siehe Tabelle 4-155).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.1.4 Maximale Belastungszeit

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

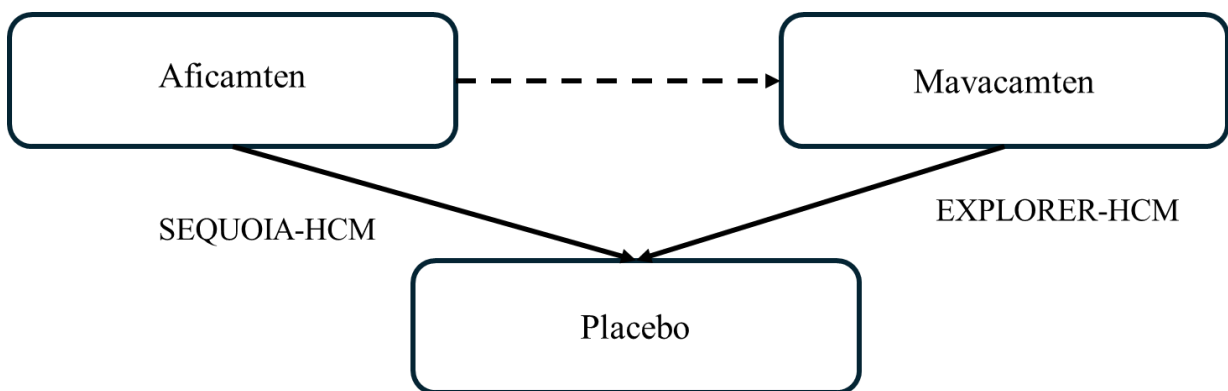


Abbildung 4-48: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für die ergänzenden CPET-Endpunkte – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Maximale Belastungszeit

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung des Endpunkts Maximale Belastungszeit ist in Tabelle 4-51 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung Endpunkts Maximale Belastungszeit in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-51).

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

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

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Maximale Belastungszeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt Maximale Belastungszeit sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.1 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse zum Endpunkt Maximale Belastungszeit aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt zum Endpunkt Maximale Belastungszeit (kontinuierliche Analyse), aus RCT für indirekte Vergleich – Studie EXPLORER-HCM

Verbesserung der maximalen Belastungszeit zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
120	0,89 [0,44; 1,35]	125	0,21 [-0,24; 0,66]	0,69 [0,14; 1,24] 0,0147	0,31 [0,06; 0,56]

^a Berechnet mittels ANCOVA. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert. Der Baseline-Wert, Behandlung und die 3 Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gingen als feste Effekte in das Modell ein.

Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5].

ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt zum Endpunkt Maximale Belastungszeit (Ereigniszeitanalyse), aus RCT für indirekte Vergleich – Studie EXPLORER-HCM

Zeit bis zum Abbruch der CPET, zu Behandlungsende				
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Minuten) [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
117/120 (97,5)	10,33 [9,98; 11,17]	123/125 (98,4)	9,40 [8,75; 9,98]	0,67 [0,51; 0,88] 0,0047
^a Die mediane Ereigniszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer und das 95%-KI mittels Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. ^b Hazard-Ratio und p-Wert wurden mittels stratifizierter Cox-Regression mit Behandlung und maximaler Belastungszeit zu Baseline als Kovariaten berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind				

In der Studie EXPLORER-HCM konnte Mavacamten bezüglich der maximalen Belastungszeit sowohl in der kontinuierlichen Analyse als auch in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo zeigen (siehe Tabelle 4-159 und Tabelle 4-160).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den ergänzenden CPET-Endpunkt für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – maximale Belastungszeit mittels kontinuierlicher Analyse

Verbesserung der maximalen Belastungszeit, erhoben mittels CPET, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
0,88 [0,31; 1,44]	0,69 [0,14; 1,24]	0,19 [-0,60; 0,97] 0,6415	0,06 [-0,19; 0,30]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference			

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den ergänzenden CPET-Endpunkt für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ereigniszeitanalyse zur maximalen Belastungszeit

Zeit bis zum Abbruch der CPET zu Behandlungsende			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
HR [95%-KI]	HR [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
0,68 [0,52; 0,90]	0,67 [0,51; 0,88]	1,02 [0,73; 1,41]	0,9107
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall			

Bezüglich der ergänzenden CPET-Endpunkte zur maximalen Belastungszeit ergaben sich im indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-161 und Tabelle 4-162).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.1.5 NT-proBNP

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
1	EXPLORER-HCM		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

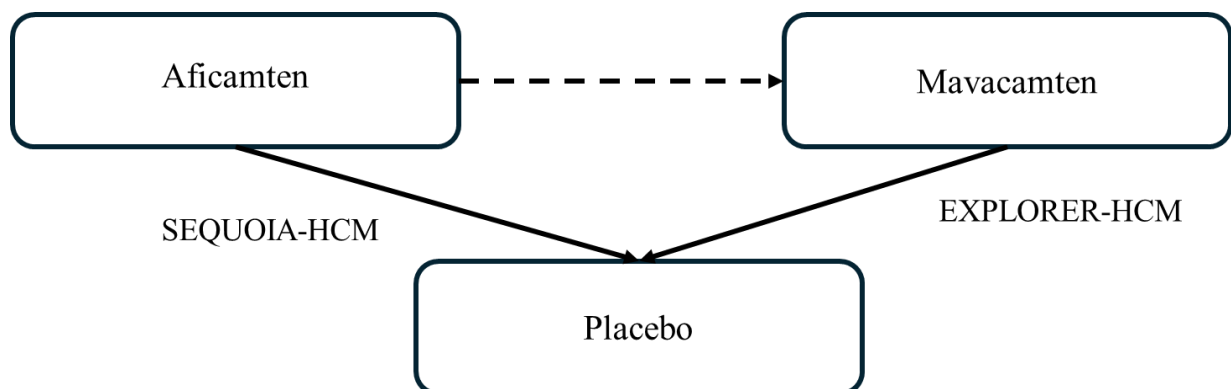


Abbildung 4-49: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für den Endpunkt NT-proBNP– Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-164: Operationalisierung des Endpunkts NT-proBNP

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung zum Endpunkt NT-proBNP ist in Tabelle 4-62 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung zum Endpunkt NT-proBNP in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-44). Es bestehen folgende Abweichungen: In der Studie EXPLORER-HCM fand die Erhebung an Tag 1 sowie an den geplanten Visiten in Woche 4, 6, 8, 12, 14, 18, 22, 26 und 30 statt. Für die Analysen gingen in die MMRM abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert. Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid	

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

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

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NT-proBNP in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt NT-proBNP sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4.3 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse zum Endpunkt NT-proBNP aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt NT-proBNP aus RCT für indirekte Vergleiche – Studie EXPLORER-HCM

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
120	-1.046,75 [-1.204,15; -889,35]	127	-124,98 [-278,25; 28,29]	-921,77 [-1.120,44; -723,09] < 0,0001	-1,16 [-1,43; -0,89]

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
^a Die Berechnung erfolgte mittels MMRM. Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gingen als feste Effekte in das Modell ein; der Patient wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid					

Bezüglich der Reduktion des prognostischen Biomarkers NT-proBNP ergab sich in der Studie EXPLORER-HCM ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-167).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt NT-proBNP für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Reduktion des NT-proBNP zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
-918,62 [-1083,03; -754,21]	-921,77 [-1120,44; -723,09]	3,15 [-254,27; 260,57] 0,9809	0,00 [-0,24; 0,25]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid			

Bezüglich der Reduktion des prognostischen Biomarker NT-proBNP ergab sich zu Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten (siehe Tabelle 4-167).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.1.3.1.2.1 Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
2	EXPLORER-HCM EXPLORER-CN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

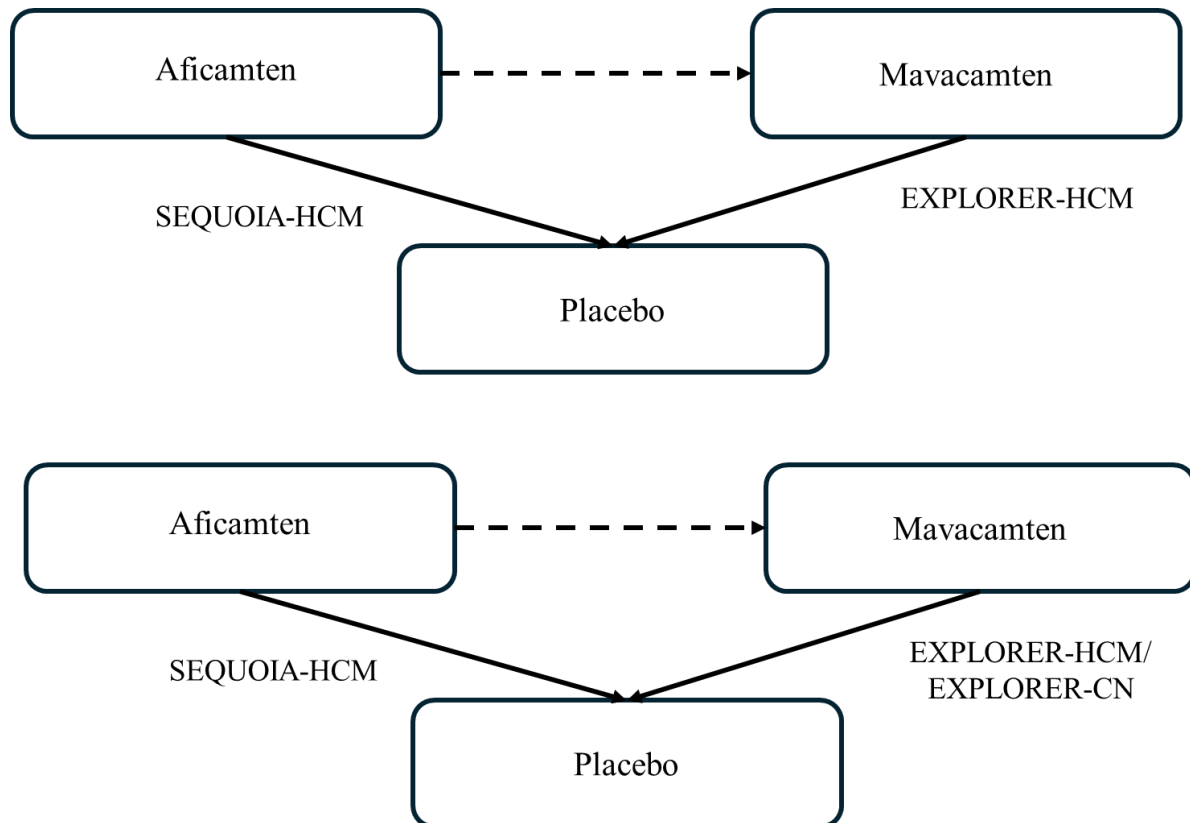


Abbildung 4-50: Netzwerkstrukturen der indirekten Vergleiche für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-169: Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) ist in Tabelle 4-68/Tabelle 4-39 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Im Wesentlichen war die Operationalisierung des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in der Studie EXPLORER-HCM vergleichbar mit der Studie SEQUOIA-HCM (siehe Tabelle 4-68/Tabelle 4-39). Es bestehen folgende Abweichungen: Abweichend zur Studie SEQUOIA-HCM wurde der KCCQ in der Studie EXPLORER-HCM lediglich zu Tag 1 und in den Wochen 6, 12, 18 und 30 erhoben. Für die Analysen gingen in die MMRM abweichend die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt ein. Eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion wurde hier nicht integriert. Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
EXPLORE R-CN	Die Operationalisierungen des Endpunkts Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) war in der Studie EXPLORER-CN vergleichbar zur Studie EXPLORER-HCM (siehe oben).
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement	

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

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

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-CN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 dargestellt und beschrieben

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-171: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – kontinuierliche Analysen – Studie EXPLORER-HCM

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline					
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo	
N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	N	LSM [95-%-KI] Änderung von Baseline ^a	LSMD [95-%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95-%-KI]
CSS					
98	13,37 [10,44; 16,30]	96	4,31 [1,44; 7,18]	9,06 [5,46; 12,66] < 0,0001	0,71 [0,42; 1,00]
TSS					
98	12,62 [9,47; 15,77]	96	5,02 [1,90; 8,15]	7,60 [3,68; 11,52] 0,0002	0,54 [0,26; 0,83]
OSS					
98	15,28 [12,29; 18,28]	96	6,16 [3,20; 9,11]	9,13 [5,46; 12,80] < 0,0001	0,70 [0,41; 0,99]
^a Berechnet als mittlere Veränderungen und Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinst-Quadrat-Methode mit den dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert. Der Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt sowie die 3 Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gingen als feste Effekte in das Modell ein; der Patient wurde als zufälliger Effekt in das Modell integriert. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score					

Bezüglich der Kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, konnte Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo auf allen Scores des Fragebogens zeigen (siehe Tabelle 4-171).

Ergänzende Darstellung: Studie EXPLORER-CN

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus der Studie EXPLORER-CN ergänzend dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-172: Ergebnisse zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – kontinuierliche Analysen – Studie EXPLORER-CN

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline				
Mavacamten		Placebo		Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo
N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	N	LSM (SE) Änderung von Baseline ^a	LSMD [95%-KI] p-Wert ^a
CSS				
54	4,99 (2,06)	27	-5,25 (2,75)	10,2 [4,4; 16,1] < 0,001
^a Berechnet mittels MMRM. Das Modell umfasste den Baseline-Wert des KCCQ-CSS und den Stratifizierungsfaktor als Kovariate und die Behandlung, die Studienvisite/den Zeitpunkt und eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion als fixe Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt. Die Angaben sind der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [53]. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; SE: Standardfehler				

Bezüglich der Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-CSS, ergab sich in der Studie EXPLORER-CN ein statistisch signifikanter Vorteil für Mavacamten im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-172).

Ergänzende Darstellung: Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN

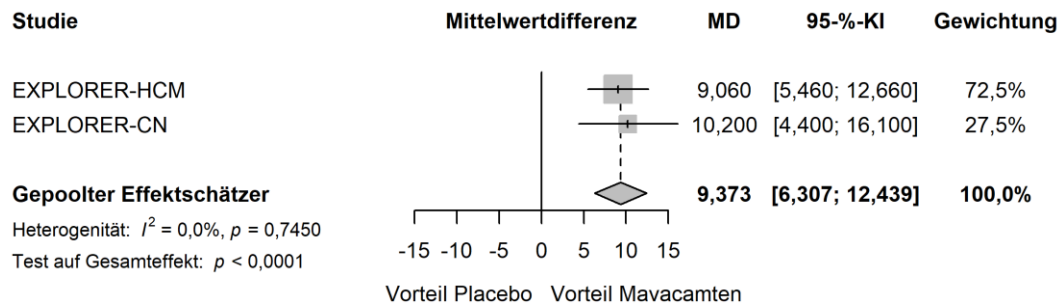


Abbildung 4-51: Ergebnisse für den Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) aus RCT für indirekte Vergleiche – KCCQ CSS – Forest Plot der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Aus der Studie EXPLORER-CN liegen nur Daten zu dem CSS des KCCQ vor. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum KCCQ CSS aus den beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Mavacamten im Vergleich zu Placebo, der in den Einzelstudien gefunden wurde (siehe Abbildung 4-51).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität KCCQ zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Aficamten vs. Mavacamten ^a	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
CSS			
7,18 [4,49; 9,88]	9,06 [5,46; 12,66]	-1,88 [-6,37; 2,61] 0,4123	-0,11 [-0,36; 0,15]
TSS			
6,15 [3,22; 9,08]	7,60 [3,68; 11,52]	-1,45 [-6,33; 3,44] 0,5612	-0,08 [-0,33; 0,18]
OSS			
8,02 [4,93; 11,10]	9,13 [5,46; 12,80]	-1,11 [-5,90; 3,67] 0,6483	-0,06 [-0,32; 0,20]
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5] CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score			

Bezüglich der Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ, zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten vor (siehe Tabelle 4-173).

Ergänzende Darstellung des indirekten Vergleichs unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Verbesserung der kardiomyopathieassoziierten Lebensqualität KCCQ zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline			
Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo ^a	Aficamten vs. Mavacamten ^b	
LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI]	LSMD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
CSS			
7,18 [4,49; 9,88]	9,37 [6,31; 12,44]	-2,19 [-6,26; 1,88] 0,2917	-0,12 [-0,35; 0,11]
^a Metanalyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (siehe oben, Abbildung 4-51). ^b Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkompator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers und der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [5, 53]. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Square Mean Difference			

Unter Einbeziehung der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN in den indirekten Vergleich ergeben sich für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Aficamten oder Mavacamten (siehe Tabelle 4-174).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse Studie EXPLORER-CN, der Meta-Analyse EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN und des anschließenden indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht bewertbar. Diese Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

4.3.2.1.3.1.3 Verträglichkeit

4.3.2.1.3.1.3.1 UE

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Aficamten	Mavacamten	Placebo
1	SEQUOIA-HCM	•		•
2	EXPLORER-HCM EXPLORER-CN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

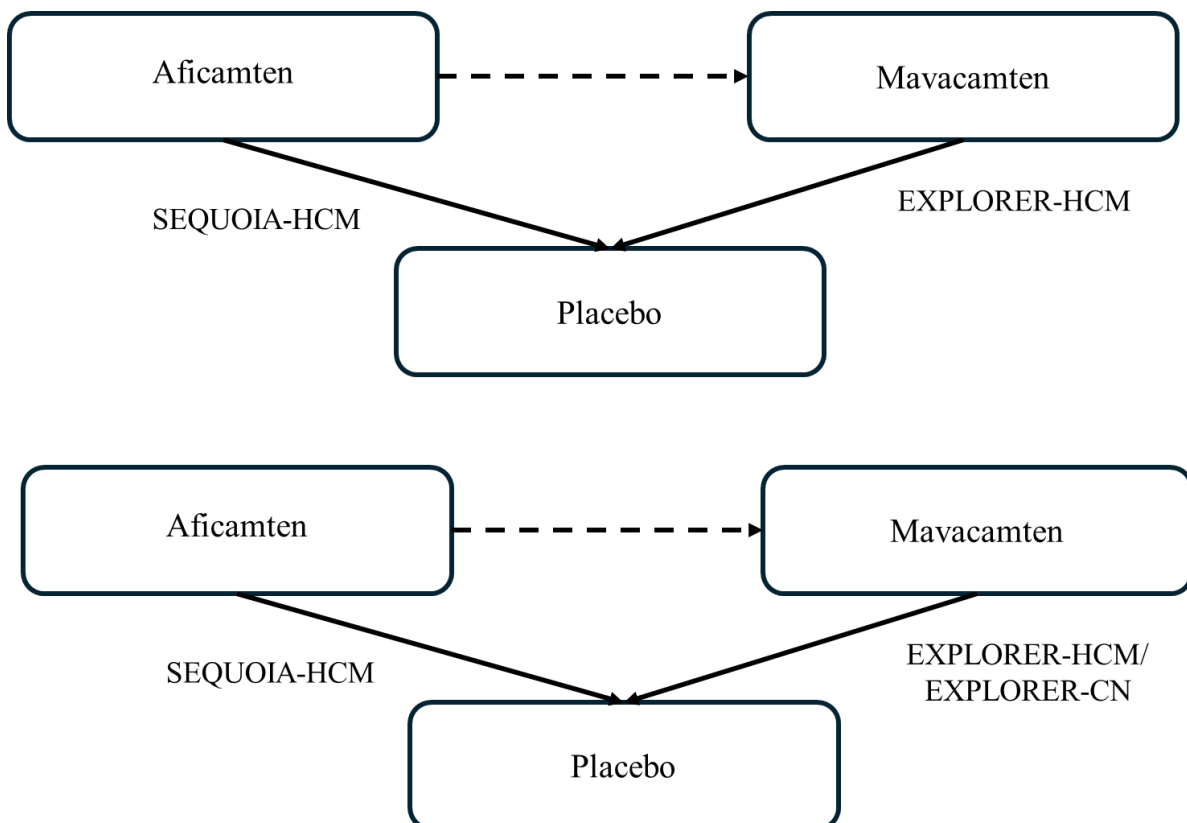


Abbildung 4-52: Netzwerkstrukturen des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Verträglichkeit – Aficamten vs. Mavacamten

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-176: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA-HCM	Die Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit ist in Tabelle 4-82 beschrieben.
EXPLORE R-HCM	Folgende Abweichungen zur Studie SEQUOIA-HCM bestehen bezüglich der Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit: - Abweichend von der Studie SEQUOIA-HCM wurden UE bis 56 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. - Zum Einsatz für die Codierung der UE kam das MedDRA in der Version 21.0. - Schwere UE waren abweichend wie folgt operationalisiert: - schwere UE (Patient ist aufgrund des UE unfähig eine übliche Tätigkeit auszuüben) - lebensbedrohliche UE und - tödliche UE. - Für den Gruppenunterschied wurden die Effektschätzer OR, RR und RD für stratifizierte 2x2 Tabellen berichtet. Die Effektschätzer wurden mittels CMH-Methode für stratifizierte kategorielle Daten berechnet. Für das OR basierte das 95%-KI auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet. Für das RR und die RD basierten sowohl das 95%-KI als auch der p-Wert auf Normalverteilungsapproximation. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dieser Studie verwendet. - Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
EXPLORE R-CN	Folgende Abweichungen zur Studie EXPLORER-HCM bestehen bezüglich der Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit: - Abweichend von der Studie EXPLORER-HCM wurden UE bis zu 20 Wochen nach Ende der randomisierten Behandlungsphase erhoben. UE werden jedoch nur für die Behandlungsphase berichtet. - Zum Einsatz für die Codierung der UE kam das MedDRA in der Version 24.1 oder höher. - Die Effektschätzer RR, RD und OR wurden unstratifiziert mittels Vierfeldertafel berechnet. Grundlage waren hierfür waren die in der Originalpublikation der Studie berichteten Ereignisraten [45]. Die zugehörigen 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet. - Zu Details bezüglich der Endpunktbeschreibungen und der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.
CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-HCM	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EXPLORER-CN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

a. Ergebnisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie SEQUOIA-HCM

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Verträglichkeit sind umfassend in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt und beschrieben.

Studie EXPLORER-HCM

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Verträglichkeit aus der Studie EXPLORER-HCM dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-178: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – UE-Gesamtraten – Studie EXPLORER-HCM

UE-Gesamtraten				
Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^a
UE unabhängig vom Schweregrad				
108/123 (87,8)	104/128 (81,3)	1,08 [0,97; 1,20] 0,1619	1,64 [0,78; 3,53] 0,1712	6,47 [-2,51; 15,44] 0,1580
Schwere UE				
12/123 (9,8)	14/128 (10,9)	0,89 [0,43; 1,85] 0,7573	0,88 [0,36; 2,14] 0,8383	-1,19 [-8,74; 6,36] 0,7572
SUE				
14/123 (11,4)	12/128 (9,4)	1,21 [0,58; 2,53] 0,6092	1,23 [0,51; 3,04] 0,6832	1,99 [-5,64; 9,62] 0,6092
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
2/123 (1,6)	1/128 (0,8)	2,19 [0,18; 26,21] 0,5346	2,19 [0,11; 128,67] 0,6105	0,88 [-1,81; 3,57] 0,5217
^a RR und RD wurden mit der MH-Methode berechnet. KI und p-Wert wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. ^b OR und der p-Wert wurden mit der CMH-Methode berechnet. Das 95%-KI wurde mittels exakter Methode berechnet. Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5]. CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MH: Mantel-Haenszel; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

Bezüglich der Verträglichkeit lagen in der Studie EXPLORER-HCM keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mavacamten und Placebo vor (siehe Tabelle 4-178).

Ergänzende Darstellung: Studie EXPLORER-CN

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus der Studie EXPLORER-CN ergänzend dargestellt und beschrieben.

Tabelle 4-179: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – UE-Gesamtraten – Studie EXPLORER-CN

UE-Gesamtraten				
Mavacamten	Placebo	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^a	OR [95-%-KI] p-Wert ^a	RD [95-%-KI] p-Wert ^a
UE unabhängig vom Schweregrad				
45/54 (83,3)	24/27 (88,9)	0,94 [0,78; 1,12] 0,7418	0,63 [0,15; 2,53] 0,7418	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,7418
SUE				
4/54 (7,4)	0/27 (0,0)	4,58 [0,26; 82,12] 0,2956	4,90 [0,25; 94,43] 0,2956	0,07 [0,00; 0,14] 0,2956
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
0/54 (0,0)	0/27 (0,0)	0,51 [0,01; 24,12] 1	0,50 [0,01; 26,12] 1	0 [0; 0] 1
^a RR, OR und RD wurden unstratifiziert mittels Vierfeldertafel, die zugehörigen 95-%-KI mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet. Die Angaben sind der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [53]. n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie EXPLORER-CN ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Mavacamten oder Placebo (Tabelle 4-179). Es traten keine Behandlungsabbrüche aufgrund UE auf.

Ergänzende Darstellung: Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN

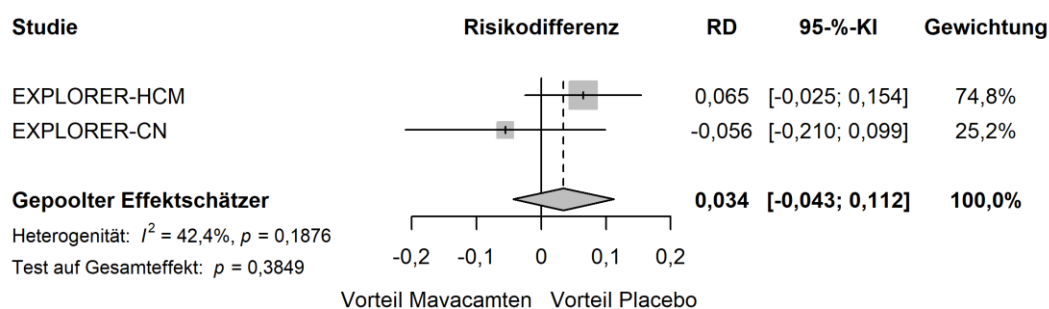
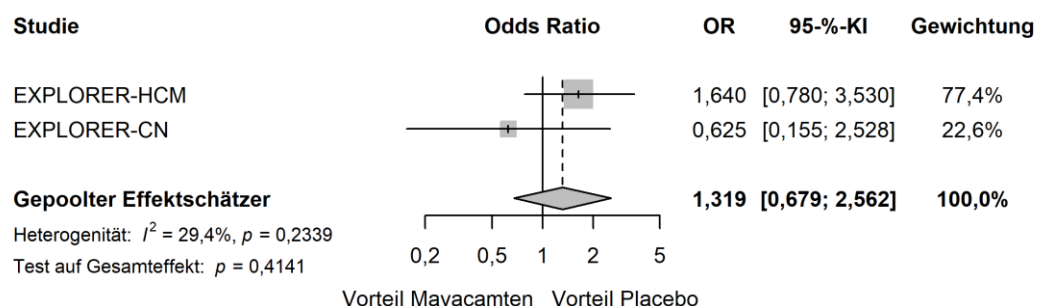
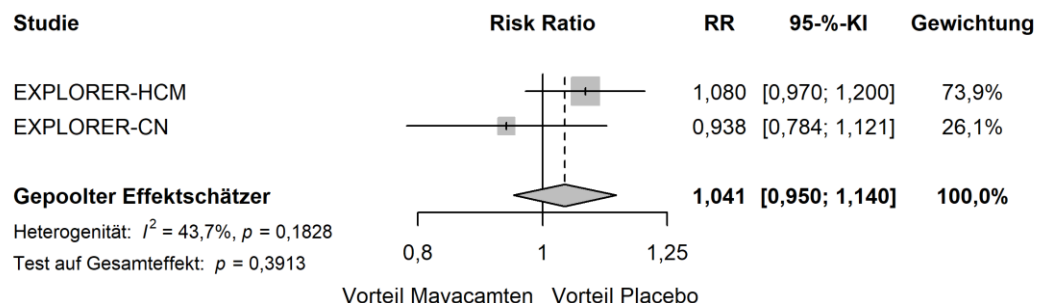


Abbildung 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Gesamtrate UE unabhängig vom Schweregrad – Forest Plots der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

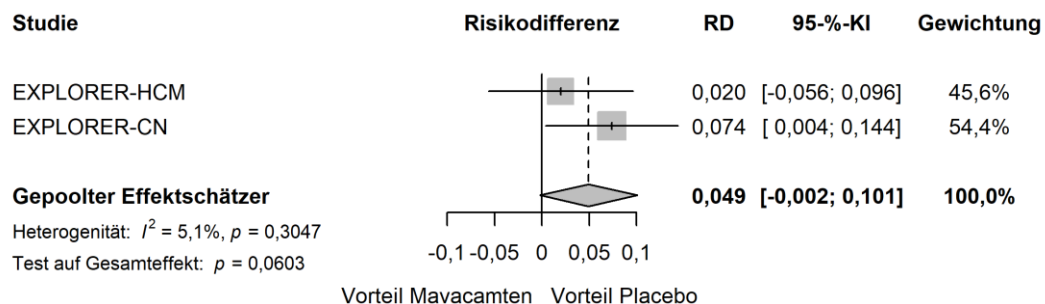
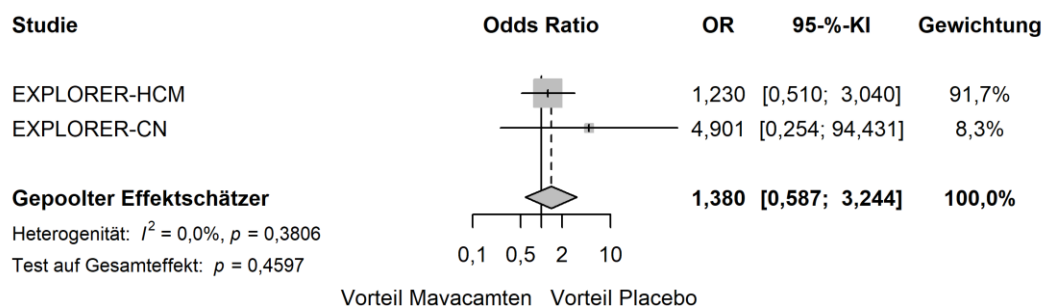
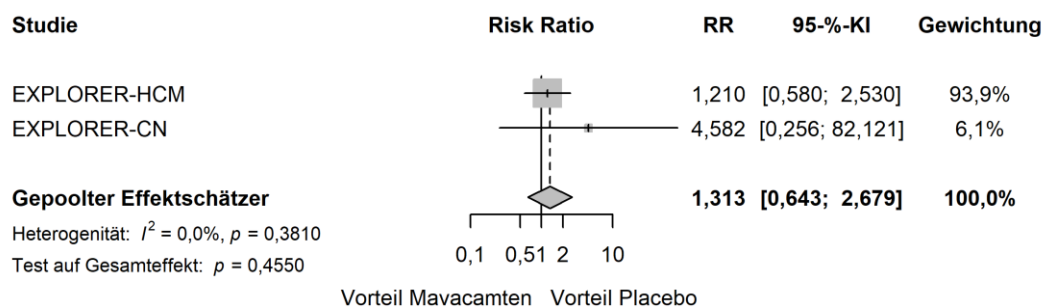


Abbildung 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – SUE – Forest Plots der Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN bezüglich den Endpunkten zur Verträglichkeit bestätigt die Erkenntnis aus den Einzelstudien: Auch in der Meta-Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Mavacamten und Placebo. Die Tests auf

Heterogenität für die drei Effektschätzer ergeben keine Hinweise auf relevante Heterogenität (siehe Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54).

Gepoolte Analyse der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE in den beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – Behandlungsabbrüche aufgrund von UE – Gepoolte Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN

Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
Mavacamten ^a	Placebo ^a	Behandlungseffekt Mavacamten vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI] p-Wert ^b	OR [95-%-KI] p-Wert ^b	RD [95-%-KI] p-Wert ^b
2/177 (1,1)	1/155 (0,65)	1,75 [0,16; 19,13] 1	1,76 [0,16; 19,60] 1	0,00 [-0,02; 0,02] 1
^a Gepoolte Analyse der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN ^b RR, OR und RD wurden unstratifiziert mittels Vierfeldertafel, die zugehörigen 95-%-KI mittels Normalverteilungsapproximation und die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet. Die Ereignisraten wurden aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten und der Publikation zur Studie EXPLORER-CN entnommen [5, 53]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten, die ins Modell eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio				

Da in der Studie EXPLORER-CN keine Behandlungsabbrüche aufgrund UE aufgetreten waren, ist eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien für diesen Endpunkt aus methodischen Gründen nicht möglich. Eine gepoolte Analyse ergibt auch für die Behandlungsabbrüche aufgrund UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Mavacamten im Vergleich zu Placebo.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

b. Ergebnisse des indirekten Vergleichs Aficamten vs. Mavacamten

Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten basierend auf den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM

Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Gesamtraten UE

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
UE unabhängig vom Schweregrad				
RD [95-%-KI]	0,03 [-0,07; 0,14]	0,06 [-0,03; 0,15]	-0,03 [-0,17; 0,11]	0,6445
RR [95-%-KI]	1,05 [0,91; 1,21]	1,08 [0,97; 1,20]	0,97 [0,81; 1,16]	0,7191
OR [95-%-KI]	1,18 [0,69; 1,99]	1,64 [0,78; 3,53]	0,72 [0,29; 1,80]	0,4775
Schwere UE				
RD [95-%-KI]	-0,02 [-0,07; 0,04]	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,00 [-0,10; 0,09]	0,9473
RR [95-%-KI]	0,78 [0,32; 1,91]	0,89 [0,43; 1,85]	0,87 [0,27; 2,78]	0,8205
OR [95-%-KI]	0,77 [0,29; 2,00]	0,88 [0,36; 2,14]	0,87 [0,23; 3,22]	0,8345
SUE				
RD [95-%-KI]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,02 [-0,06; 0,10]	-0,06 [-0,15; 0,04]	0,2584

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
RR [95-%-KI]	0,60 [0,26; 1,42]	1,21 [0,58; 2,53]	0,50 [0,16; 1,54]	0,2258
OR [95-%-KI]	0,58 [0,23; 1,45]	1,23 [0,51; 3,04]	0,47 [0,13; 1,69]	0,2502
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE				
RD [95-%-KI]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,01 [-0,02; 0,04]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3830
RR [95-%-KI]	0,48 [0,04; 5,25]	2,19 [0,18; 26,21]	0,22 [0,01; 6,92]	0,3877
OR [95-%-KI]	0,47 [0,04; 5,41]	2,19 [0,11; 128,67]	0,21 [0,00; 15,71]	0,4815
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5] KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis				

Bezüglich der Verträglichkeit, operationalisiert als UE-Gesamtraten ergeben sich aus dem indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten numerische Vorteile für Aficamten. Die Raten an UE sind sowohl bei schweren UE, SUE als auch Behandlungsabbrüchen aufgrund UE unter der Therapie mit Aficamten niedriger. Eine statistische Signifikanz dieser Effekte liegt nicht vor (siehe Tabelle 4-181).

Ergänzende Darstellung des indirekten Vergleichs unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit für den indirekten Vergleich Aficamten vs. Mavacamten – Ergänzende Darstellung unter Einbeziehung der Studie EXPLORER-CN mittels Meta-Analyse auf der Seite von Mavacamten

UE-Gesamtraten				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo ^a	Indirekter Vergleich ^b	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
UE unabhängig vom Schweregrad				
RD [95-%-KI]	0,03 [-0,07; 0,14]	0,03 [-0,04; 0,11]	-0,00 [-0,13; 0,13]	0,9745
RR [95-%-KI]	1,05 [0,91; 1,21]	1,04 [0,95; 1,14]	1,00 [0,85; 1,19]	0,9621
OR [95-%-KI]	1,18 [0,69; 1,99]	1,32 [0,68; 2,56]	0,89 [0,38; 2,09]	0,7894
SUE				
RD [95-%-KI]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,05 [0,00; 0,10]	-0,09 [-0,17; 0,01]	0,0354
RR [95-%-KI]	0,60 [0,26; 1,42]	1,31 [0,64; 2,68]	0,45 [0,15; 1,40]	0,1705
OR [95-%-KI]	0,58 [0,23; 1,45]	1,38 [0,59; 3,24]	0,42 [0,12; 1,47]	0,1754
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE ^b				
RD [95-%-KI]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,00 [-0,02; 0,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,3830
RR [95-%-KI]	0,48 [0,04; 5,25]	1,75 [0,16; 19,13]	0,27 [0,01; 8,06]	0,4517
OR [95-%-KI]	0,47 [0,04; 5,41]	1,76 [0,16; 19,60]	0,27 [0,01; 8,26]	0,4498
^a Metanalyse, bzw. gepoolte Analyse für Behandlungsabbrüche aufgrund UE der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (siehe oben, Abbildung 4-53, Abbildung 4-53 und Tabelle 4-180).				
^b Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet.				

UE-Gesamtraten				
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo ^a	Indirekter Vergleich ^b	
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis				

Unter Einbeziehung der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN in den indirekten Vergleich ergeben sich für die Endpunkte zur Verträglichkeit ebenfalls numerische Vorteile für die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Mavacamten (siehe Tabelle 4-182). Gleiches gilt für den indirekten Vergleich der Effekte bezogen auf die Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE, für den eine gepoolte Analyse der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN einbezogen wurde.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Entsprechend den Ausführungen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 sind die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse Studie EXPLORER-CN, der Meta-Analyse EXPLORER-HCM/EXPLORER-CN und des anschließenden indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht bewertbar. Diese Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Daten zu Subgruppenanalysen lagen auf Seiten von Mavacamten lediglich für ausgewählte Endpunkte und Operationalisierungen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vor. Im

folgenden sind die durchgeführten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten entsprechend der Verfügbarkeit der Analysen auf der Seite von Mavacamten dargestellt.

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

4.3.2.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppen – indirekte Vergleich aus RCT

Tabelle 4-183: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten inkl. Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
Morbidität						
<i>Klinisches Ansprechen</i>						
Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	0,5134	0,6562	0,1421	0,5814	0,9059	0,0091
<i>Allgemeine Symptomatik (PGI-C)</i>						
Jegliche Verbesserung	0,7239	0,5333	0,6498	0,3603	0,1013	0,3007
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>						
Verbesserung zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline	0,5908	0,2954	0,1186	0,4429	0,1576	0,4949
<i>Ergänzende Wirksamkeitsendpunkte zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu Behandlungsende (CPET)</i>						
Maximale Belastungszeit	0,7895	0,7523	0,7625	0,8519	0,7593	0,1025
Zeit bis zum Abbruch der CPET	0,2897	0,6685	0,7790	0,2530	0,6222	0,0054

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

Endpunkt	Alter (≤ 49 Jahre vs. 50–64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III/IV)	CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband)	Betablocker in der Begleitmedikation (Ja vs. nein)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
KCCQ						
KCCQ-CSS	0,1580	0,9809	0,2232	0,2668	0,1603	0,2288
KCCQ-TSS	0,0771	0,9730	0,3849	0,1916	0,0878	0,5768
KCCQ-OSS	0,1562	0,7875	0,2660	0,3690	0,3078	0,3954
Verträglichkeit^o						
Schwere UE	0,8690	0,4721	0,3300	0,0731	0,1936	0,8096
SUE	0,2840	0,5461	0,7225	0,0297	0,2600	0,2544
CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; SUE: schwerwiegendes UE; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala						

4.3.2.1.3.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.3.1 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zum klinisches Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse

Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse – indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung sowohl in Bezug auf pVO ₂ als auch in den NYHA-Funktionsklassen zu Behandlungsende im Vergleich zur Baseline ^a					
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^b		
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert	Interaktions-p-Wert
Betablocker in der Begleitmedikation					
ja					
RD [95-%-KI]	0,28 [0,16; 0,40]	0,09 [-0,03; 0,21]	0,19 [0,02; 0,36]	0,0276	0,0091
RR [95-%-KI]	3,72 [1,89; 7,29]	1,41 [0,86; 2,33]	2,64 [1,14; 6,09]	0,0234	0,0091
OR [95-%-KI]	5,40 [2,40; 12,15]	1,59 [0,78; 3,27]	3,39 [1,15; 10,02]	0,0270	0,0091
nein					
RD [95-%-KI]	0,29 [0,13; 0,46]	0,53 [0,33; 0,72]	-0,23 [-0,49; 0,03]	0,0788	0,0091
RR [95-%-KI]	2,55 [1,37; 4,76]	9,67 [2,44; 38,36]	0,26 [0,06; 1,20]	0,0843	0,0091
OR [95-%-KI]	3,98 [1,68; 9,44]	21,96 [4,01; 211,73]	0,18 [0,02; 1,58]	0,1218	0,0091
^a Responder waren definiert als Patienten, die entweder eine Verbesserung der pVO ₂ um ≥ 1,5 ml/kg/min und eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse ODER eine Verbesserung der pVO ₂ um ≥ 3,0 ml/kg/min und keine Verschlechterung der NYHA-Funktionsklasse bei Studienende erreichten.					
^b Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet.					
Die Angaben sind aus Modul 4 des Nutzendossiers zu Mavacamten entnommen [5].					
KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio					

Fazit zum Endpunkt klinisches Ansprechen für den indirekten Vergleich

Für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten ergab sich für das klinische Ansprechen bezüglich der pVO₂ und der NYHA-Funktionsklasse ein signifikanter Interaktions-p-Wert in der Subgruppenanalyse zur Begleitmedikation mit Betablockern (siehe Tabelle 4-184).

Für Patienten mit einem Betablocker in der Begleitmedikation ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Aficamten gegenüber Mavacamten (RR [95-%-KI: 2,64 [1,14; 6,09]; p = 0,0234). Bei Patienten ohne Betablocker in der Begleitmedikation war kein signifikanter Behandlungseffekt für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten festzustellen.

4.3.2.1.3.3.2 Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Gesamtrate SUE

Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtrate SUE – indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Gesamtrate SUE					
	Aficamten vs. Placebo	Mavacamten vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a		
			Aficamten vs. Mavacamten	p-Wert	Interaktions- p-Wert
NYHA-Funktionsklasse zu Baseline					
II					
RD [95-%-KI]	-0,07 [-0,13; 0,00]	0,05 [-0,04; 0,14]	-0,12 [-0,23; -0,01]	0,0360	0,0297
RR [95-%-KI]	0,35 [0,12; 1,09]	1,70 [0,69; 4,18]	0,21 [0,05; 0,88]	0,0331	0,0297
OR [95-%-KI]	0,33 [0,10; 1,09]	1,80 [0,60; 5,73]	0,19 [0,04; 0,95]	0,0430	0,0297
III/IV					
RD [95-%-KI]	0,06 [-0,08; 0,19]	-0,07 [-0,22; 0,09]	0,12 [-0,08; 0,33]	0,2308	0,0297
RR [95-%-KI]	2,21 [0,38; 12,78]	0,57 [0,15; 2,18]	3,88 [0,43; 35,25]	0,2284	0,0297
OR [95-%-KI]	2,33 [0,38; 14,21]	0,53 [0,08; 3,01]	4,39 [0,34; 56,91]	0,2578	0,0297
^a Der indirekte Vergleich wurde mit der Bucher-Methode und Placebo als Brückenkomparator berechnet. Die Angaben zu Mavacamten sind aus Modul 4 des Nutzendossiers entnommen [5]. KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes UE					

Fazit zu Verträglichkeitsendpunkten für den indirekten Vergleich

Für den indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten ergab sich für die Gesamtrate SUE ein signifikanter Interaktions-p-Wert in der Subgruppenanalyse zur NYHA-Funktionsklasse (siehe Tabelle 4-185).

Für Patienten mit NYHA-Funktionsklasse II ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Aficamten gegenüber Mavacamten (RR [95-%-KI]: 0,21 [0,05; 0,88]; p = 0,0331). Bei

Patienten in NYHA-Funktionsklasse III/IV war kein signifikanter Behandlungseffekt für Aficamten im Vergleich zu Mavacamten festzustellen.

4.3.2.1.3.3 Fazit zu Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich

In den Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten ergaben sich für Patienten mit Betablockern in der Begleitmedikation auf dem Endpunkt klinisches Ansprechen – pVO₂ und NYHA-Funktionsklasse – und für Patienten mit NYHA-Funktionsklasse II bei SUE statistisch signifikante Vorteile für Aficamten.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-186: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-187: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-189: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.1.3.3 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.1.3.3 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.1.3.3 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-190: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-191: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bestimmung des Zusatznutzens von Aficamten bei Patienten mit symptomatischer HOCM im Vergleich zur zVT Mavacamten. Entsprechend der Modulvorlage soll der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT primär anhand von geeigneten RCT gezeigt werden.

Für den direkten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten konnte in der systematischen Literaturrecherche keine geeignete RCT identifiziert werden, sodass im Dossier ein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aficamten

Für Aficamten wurden die beiden Studien SEQUOIA-HCM (Vergleich Aficamten vs. Placebo) und MAPLE-HCM (Vergleich Aficamten vs. Metoprolol) als best-verfügbare Evidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet der symptomatischen HOCM identifiziert. Bei beiden Studien handelt es sich um große, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien, die somit der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entsprechen. Aufgrund dieser Studiendesigns weisen die Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Entsprechend den Informationen in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 zu Charakteristika der Patientenpopulationen, der Studiendauer, der Interventionen, der Studienkomparatoren und der Begleitbehandlungen sowie hinsichtlich der Auswahl der patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte sind die Daten der Studie SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und damit geeignet, das Ausmaß des medizinischen Nutzens von Aficamten bei symptomatischer HOCM gegenüber der langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB mit hoher Aussagesicherheit zu bestimmen.

Die Machbarkeit für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM wurde geprüft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studien unterscheiden sich dabei jedoch hinsichtlich des Komparators und der Hintergrundtherapie: In der Studie SEQUOIA-HCM wurden sowohl Aficamten als auch Placebo in Kombination mit einer umfangreichen Hintergrundtherapie aus Betablockern und CCB gegeben, wohingegen in der Studie MAPLE-HCM eine Monotherapie jeweils mit Aficamten oder dem Betablocker Metoprolol zum Einsatz kam. CCB waren in der Studie MAPLE-HCM in beiden Armen nicht als Hintergrundtherapie vorgesehen, aber auch nicht explizit ausgeschlossen. Eine metaanalytische Zusammenfassung wird daher insgesamt als nicht sachgerecht angesehen.

Indirekter Vergleich von Aficamten mit der zVT Mavacamten

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Aficamten mit der zVT Mavacamten wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in den auf Seiten von Aficamten die Studie SEQUOIA-HCM und auf Seiten von Mavacamten die Studie EXPLORER-HCM einbezogen wurden. Die Aussagekraft der Studie SEQUOIA-HCM wurde bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben.

Studien mit der zVT Mavacamten für indirekte Vergleiche

In der Studie EXPLORER-HCM wurde Mavacamten im Vergleich zu Placebo untersucht. Es handelt sich bei der Studie ebenfalls um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die somit ebenfalls der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entspricht. Als Datengrundlage sind das Herstellerdossier zur Nutzenbewertung von Mavacamten und die Originalpublikation zur Studie EXPLORER-HCM verfügbar [5]. Entsprechend den Angaben in den Abschnitten 4.3.2.1.2.1 und 4.3.1.2.2 zu Charakteristika der Patientenpopulationen, der Studiendauer, der Interventionen, der Studienkomparatoren und der Begleitbehandlungen sowie hinsichtlich der Auswahl der patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte sind die Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Weiterhin wurde die für einen indirekten Vergleich mit Aficamten notwendige Ähnlichkeitsannahme ausführlich geprüft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

Mit der Studie EXPLORER-CN wurde eine weitere RCT mit der zVT Mavacamten bei HOCM in der Literaturrecherche identifiziert. Die Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt, die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit unklar. Zudem liegen Ergebnisse nur in Form einer Publikation vor, weshalb im Vergleich zur Studie EXPLORER-HCM ein niedrigerer Detailgrad an Daten verfügbar ist, was die Machbarkeit von Analysen einschränkt. Da das Studiendesign der Studie EXPLORER-CN hinsichtlich der Patientencharakteristika, der Intervention, des Komparator und der Endpunkte (inklusive ihrer Operationalisierung) der Studie EXPLORER-HCM ähnlich ist, werden ihre Ergebnisse in diesem Dossier – wo möglich – ergänzend dargestellt und eine Meta-Analyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN als ergänzende Evidenz herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM

Die Ähnlichkeitsannahme zu den beiden Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM wurde in Abschnitt 4.3.2.1.2.3 eingehend geprüft. Die beiden Studien sind bezüglich ihres grundsätzlichen Studiendesigns, der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierungen und Validität und der wesentlichen demographischen Patientencharakteristika und Krankheitscharakteristika zu Baseline ähnlich und damit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet. Es bestehen leichte Abweichungen in der Operationalisierung der schweren UE und bezüglich des Verhältnisses an Patienten, die eine Hintergrundtherapie mit Betablocker bzw. CCB erhalten haben zwischen den Studien. Diese Abweichungen können zu Unsicherheiten führen, die die grundsätzliche Validität des indirekten Vergleiches jedoch nicht infrage stellen.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zum indirekten Vergleich

Die wesentlichen Voraussetzungen des IQWiG-Methodenpapiers Version 8.0 für die Berücksichtigung des vorliegenden indirekten Vergleichs von Aficamten und Mavacamten (SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM) sind gegeben [6]:

- Der indirekte Vergleich ist auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet
- Es liegt ein adäquater gemeinsamer Brückenkomparator (Placebo) zur Adjustierung vor
- Die einbezogenen, qualitativ hochwertigen RCT weisen vergleichbare Design- und Strukturmerkmale auf
- Die jeweiligen Patientenpopulationen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf

Dabei werden die Ergebnisse der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM für den jeweiligen Wirkstoff durch die ergänzende Betrachtung der Studien MAPLE-HCM (Aficamten) und EXPLORER-CN (Mavacamten) gestützt, die jedoch nicht bzw. nur ergänzend für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden können.

Alle im Dossier herangezogenen Studien weisen die Evidenzstufe Ib auf. Dennoch unterliegen mittels Brückenkomparator adjustierte indirekte Vergleich bekannten oder unbekannten Unsicherheiten zu Verzerrungen, sodass die Aussagekraft de maximal einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen rechtfertigt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 RCT in 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 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 CMI bei HOCM dar.

Im Folgenden wird zunächst der medizinische Nutzen von Aficamten im Vergleich zur langjährigen Standardtherapie mit Betablockern und CCB basierend auf den Ergebnissen der beiden RCT SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM beschrieben (siehe Tabelle 4-192 und folgende Abschnitte). Anschließend wird die primäre Fragestellung des vorliegenden Dossiers zum Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der zVT Mavacamten anhand eines indirekten Vergleichs der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM beantwortet (siehe Tabelle 4-193 und folgende Abschnitte).

Medizinischer Nutzen von Aficamten

Tabelle 4-192: 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

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
	(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
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]

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
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]
Anginaasoziierte 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 Hedges' g = 0,52 [0,28; 0,76]	LSMD = 0,99 [-2,80; 4,79] 0,6060 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; pVO2: maximale Sauerstoffaufnahme; RR: Risk Ratio; SAQ-7: Seattle angina questionnaire-7; SRT:		

Endpunkt	SEQUOIA-HCM Aficamten vs. Placebo	MAPLE-HCM Aficamten vs. Metoprolol
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Morbidität

Klinisches Ansprechen

Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂

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: LSMD [95%-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 (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 [7]. 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 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: 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 [8-12].

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

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 PGI-C und der EQ-5D-5L VAS 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 [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 NT-proBNP und 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: 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 [13, 14].

Verbesserung der maximalen Belastung, erhoben mittels ergänzender CPET-Endpunkte

Die maximale Belastungszeit, also die Länge des CPET mit symptomlimitierenden 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 KCCQ und SAQ-7 erhoben. Es handelt sich bei beiden Fragebögen um validierte Erhebungsinstrumente, die patienten-relevante Aspekte der Lebensqualität erfassen.

Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

Der KCCQ erfasst krankheitsspezifisch die Symptomlast, körperliche Einschränkung und 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 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 UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE und 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 SOC und 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 sich keine für die Ableitung des medizinischen Nutzens relevanten Subgruppeneffekte identifiziert.

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 [1]. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein.

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker – wie Metoprolol – und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen [2, 3]. 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 [2].

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 die Standard-Erstlinientherapie bei HOCM gezeigt werden. Hierbei überwindet Aficamten zentrale Limitierungen von Betablockern bei HOCM wie geringe hämodynamische Effekte und eingeschränkte Leistungsverbesserungen (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 [15].

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.**

Indirekter Vergleich Aficamten vs. Mavacamten

Tabelle 4-193: 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	
Morbidität		
Klinisches Ansprechen		
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	
Ansprechen bezüglich pVO ₂ und NYHA-Funktionsklasse	RR = 1,46 [0,77; 2,76] 0,2452	
Allgemeine Symptomatik und Gesundheitszustand		
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	
Verbesserung prognostischer Biomarker		
NT-proBNP ^a	LSMD = 3,15 [-254,27; 260,57] 0,9809	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar
Maximale Belastungszeit		
Maximale Belastungszeit ^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	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (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	

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		

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 pVO₂, 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.

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.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Aficamten bei Patienten mit HOCM

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker, wie Metoprolol, und CCB die Standardtherapie der symptomatischen HOCM gewesen [2, 3]. 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 [2]. 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 [16]. Diesen Patienten steht derzeit keine medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung [17]. 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 [18, 19]. 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 [4, 14, 20]. Aficamten adressiert als CMI das kardiale Myosin und damit die zugrundeliegende Pathophysiologie bei HOCM, was sein krankheitsmodifizierendes Potenzial begründet [18, 21].

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 liefert erstmalig Evidenz für die Überlegenheit eines CMI gegenüber Betablockern im direkten Vergleich. Als einziger CMI, und als einzige medikamentöse Therapieoption im Allgemeinen, konnte Aficamten als Monotherapie in der Studie MAPLE-HCM im direkten Vergleich mit dem Standard-Betablocker Metoprolol ebenfalls eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit, der HOCM-assoziierten Symptomatik der Herzinsuffizienz, des allgemein Gesundheitsstatus und der Lebensqualität zeigen. Hierbei waren in der Studie auch Patienten eingeschlossen, die gänzlich therapienaiv waren oder erst kürzlich diagnostiziert wurden. Für Aficamten als Monotherapie liegt somit erstmalig in der HOCM-Therapie positive Evidenz für einen bedeutsamen Vorteil gegenüber der Standard-Erstlinientherapie mit Betablockern vor.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakologie und insbesondere Pharmakokinetik auf [18]. Hieraus ergeben sich für Aficamten mehrere therapeutische 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 [18]. 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) [4, 17]. 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 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 [18, 19]. 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, gemessen als post-Valsalva LVOT-G, und numerischen Vorteilen im klinischen Ansprechen und in der Verträglichkeit resultiert.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-194: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zVT Mavacamten (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Aficamten bei HOCM wurde Mavacamten als zVT durch den G-BA festgelegt. In der systematischen Literaturrecherche konnte keine direkt vergleichende RCT von Aficamten mit der zVT Mavacamten identifiziert werden. Daher wurde im vorliegenden Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. anhand der qualitativ hochwertigen und vergleichbaren RCT SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM durchgeführt.

Die Eignung der Studien wird detailliert in den Abschnitten 4.2.5, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.2.3 dargelegt. Dementsprechend liegen Daten aus hochwertigen Studien zu klinisch und patientenrelevanten Endpunkten gegenüber dem gemeinsamen Brückenkompator Placebo und zu einer vergleichbaren Patientenpopulation vor. Damit sind die Voraussetzungen für die Berücksichtigung des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Zusatznutzens von Aficamten gegeben. Die Studien zeigen deutliche Effekte, die die Wirksamkeit der Therapien belegen. Im indirekten Vergleich sind statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu erkennen, die den Zusatznutzen von Aficamten gegenüber Mavacamten belegen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.3) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, Saberi S, Brookes E, Reaney M (2020): Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life. J Patient Rep Outcomes; 4(1):102.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. (2023): 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal; 44(37):3503–626.
3. Hutt E, Desai MY (2024): Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology; 212:S33–S41.
4. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Mavacamten (CAMZYOS®) – Modul 4 A Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) bei Erwachsenen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6869/2023_07_27_Modul4A_Mavacamten.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2025): Allgemeine Methoden - Version 8.0 vom 19.12.2025. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
7. Franco AD, Pálincás ED, Panichella G, Olivotto I (2023): Echocardiographic predictors of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Exploration of Cardiology*; 1(2):88–102.
8. Malek LA, Chojnowska L, Klopotoski M, Maczynska R, Demkow M, Witkowski A, et al. (2008): Long term exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Eur J Heart Fail*; 10(11):1123–6.
9. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al. (2010): Metabolic Modulator Perhexiline Corrects Energy Deficiency and Improves Exercise Capacity in Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*; 122(16):1562–9.
10. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H (2007): One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clinical Research in Cardiology*; 96(12):864–73.
11. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. (2015): Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*; 8(6):1022–31.
12. Masri A, Pierson LM, Smedira NG, Agarwal S, Lytle BW, Naji P, et al. (2015): Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. *American Heart Journal*; 169(5):684–92.e1.
13. Coats CJ, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Brinkley DM, Claggett BL, et al. (2024): Cardiac biomarkers and effects of aficamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the SEQUOIA-HCM trial. *European Heart Journal*; 45(42):4464–78.
14. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, Merkely B, Nassif ME, Peña-Peña ML, et al. (2025): Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 0(0)
15. Tower-Rader A, Masri A, Nassif ME, Abraham TP, Barriales-Villa R, Choudhury L, et al. (2026): Aficamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the FOREST-HCM long-term study. *European Heart Journal*:ehaf1085.
16. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. (2020): Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 396(10253):759–69.
17. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. (2021): Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem*; 64(19):14142–52.
19. Xu D, Divanji P, Griffith A, Sukhun R, Cheplo K, Li J, et al. (2024): Pharmacokinetics, disposition, and biotransformation of the cardiac myosin inhibitor aficamten in humans. *Pharmacology Research & Perspectives*; 12(5):e70006.
20. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. (2024): Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 390(20):1849–61.

21. Hartman JJ, Hwee DT, Robert-Paganin J, Chuang C, Chin ER, Edell S, et al. (2024): Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Cardiovascular Research*; 3(8):1003–16.
22. Coats Caroline J, Maron Martin S, Abraham Theodore P, Olivotto I, Lee Matthew MY, Arad M, et al. (2024): Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*; 12(1):199–215.
23. Butzner M, Kinyik-Merena C, Aguiar M, Davison N, Shreay S, Masri A (2024): The prognostic value of peak oxygen uptake in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a literature review to inform economic model development. *Journal of Medical Economics*; 27(1):817–25.
24. Vincent Tompkins JD, Day SM, Jacoby DL, Colan SD, Olivotto I, Ashley EA, et al. (2018): Abstract 14251: Peak Oxygen Consumption is an Independent Predictor of Survival and Outcomes in Obstructive and Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) Patients: Results From the International Sarcomeric Human Cardiomyopathies Registry (SHaRe). *Circulation*; 138(Suppl_1):A14251–A.
25. Rowin Ethan J, Maron Barry J, Olivotto I, Maron Martin S (2017): Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*; 10(11):1374–86.
26. Cytokinetics Inc. (2023): Clinical Study Report Amendment 1 CY 6031 16.1 Study Information - Protocol and Amendments Stand: 08.12.2023.
27. Cytokinetics Inc. (2024): Clinical Study Report CY 6032 16.1 Study Information - 1. PROTOCOL AND AMENDMENTS Stand: 14.03.2024.
28. Ommen SR, Y. HC, Asif IA, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. (2024): 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*; 83(23):2324–405.
29. Möbius-Winkler MN, Laufs U, Lenk K (2024): The Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Deutsches Ärzteblatt International*:805–11.
30. American Heart Association (2025): Classes and Stages of Heart Failure. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure.
31. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. (2019): Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*; 8(23):e014240.
32. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. (2019): Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 157(1):306–15 e3.
33. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. (2010): Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 55(8):823–34.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6453/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_BAnz.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie) Vom 19. August 2021. [Zugriff: 04.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4983/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_BAnz.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) Vom 20. Mai 2021. [Zugriff: 04.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.
37. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. (2000): Impairment of Ventilatory Efficiency in Heart Failure. *Circulation*; 101(24):2803–9.
38. Hollenberg M, Tager Ira B (2000): Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *JACC*; 36(1):194–201.
39. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. (1996): Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *Journal of the American College of Cardiology*; 28(6):1567–72.
40. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
41. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. (2003): The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 42(4):736–42.
42. Rashdan L, Hodovan J, Masri A (2023): Imaging cardiac hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its differential diagnosis. *Current Opinion in Cardiology*; 38(5)
43. Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, Vernace N, Salerno M, Kramer CM, et al. (2022): Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*; 11(23):e027618.
44. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA (2000): Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 35(5):1245–55.
45. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. (2005): Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *American Heart Journal*; 150(4):707–15.
46. Nassif M, Fine Jennifer T, Dolan C, Reaney M, Addepalli P, Allen Veleka D, et al. (2022): Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*; 10(8):531–9.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)). [Zugriff:

- 23.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10197/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_TrG.pdf.
48. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV (2020): Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*; 76(20):2379–90.
 49. Maron BJ (2002): Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *JAMA*; 287(10):1308–20.
 50. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, Spertus JA (2014): Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*; 7(5):640–7.
 51. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD (1994): Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*; 74(12):1240–4.
 52. Shanghai LianBio Development Co. Ltd. (2022): Clinical Study Protocol and Statistical Analysis Plan - A Phase III, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Study with A Long-term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - EXPLORER-CN. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3030>.
 53. Tian Z, Li L, Li X, Wang Ja, Zhang Q, Li Z, et al. (2023): Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*; 8(10):957–65.
 54. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*; 50(6):683–91.
 55. Cytokinetics Inc. (2021): Aficamten vs Placebo in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SEQUOIA-HCM). Stand: 27.02.2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818>.
 56. Cytokinetics Inc. (2022): A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of CK-3773274 in Adults with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-003536-92/results>.
 57. Cytokinetics Inc. (2023): Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Metoprolol Succinate in Adults With Symptomatic oHCM (MAPLE-HCM). [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767346>.
 58. Cytokinetics Inc. (2023): A Phase 3, Multi-center, Randomized, Double-blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Metoprolol in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. [Zugriff: 10.02.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504809-37-00>.
 59. Preveden A, Golubovic M, Bjelobrk M, Miljkovic T, Ilic A, Stojisic S, et al. (2022): Gender Related Differences in the Clinical Presentation of Hypertrophic Cardiomyopathy—An Analysis from the SILICOFCM Database. *Medicina*; 58(2)
 60. MyoKardia Inc. (2018): Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM). [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470545>.
 61. MyoKardia Inc. (2018): A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive

- Hypertrophic Cardiomyopathy. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23.
62. LianBio LLC (2022): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive HCM. [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05174416>.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10395/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_ZD.pdf.
64. Cytokinetics Inc. (2024): AFICAMTEN (CK-3773274) – CLINICAL STUDY REPORT – STUDY CY 6031 (SEQUOIA-HCM) – A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CK-3773274 IN ADULTS WITH SYMPTOMATIC HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT OBSTRUCTION
65. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. (2014): 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 35(39):2733–79.
66. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. (2020): 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 76(25):e159–e240.
67. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH (2021): Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*; 78(25):2505–17.
68. Garcia-Pavia P, Bilen O, Burroughs M, Costabel JP, de Barros Correia E, Dybro AM, et al. (2025): Aficamten vs Metoprolol for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: MAPLE-HCM Rationale, Study Design, and Baseline Characteristics. *JACC: Heart Failure*; 13(2):346–57.
69. Chandrasekhar SA, Cornelio CK, Wu R, Miranda AC (2024): Mavacamten Use for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Effect on Beta-Blocker Therapy in an Academic Institution. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 43(4):S504.
70. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon N-J, Schaufelberger M, Östman-Smith I (2019): Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open Heart*; 6(1):e000963.
71. Alloubani A, Nimer R, Samara R (2021): Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Current Cardiology Reviews*; 17(6):9–23.

72. Tian Z, Wang F, Jin W, Zhang Q, Zhou J, Yang P, et al. (2023): Study design and rationale of EXPLORER-CN: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of mavacamten in Chinese adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ Open*; 13(6):e071473.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6871/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mavacamten_D-962.pdf.
74. Owens AT, Desai M, Wheeler MT, Rodonski A, Merali S, Sehnert AJ, et al. (2024): Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Rationale for Clinically Guided Dose Titration to Optimize Individual Response. *J Am Heart Assoc*; 13(17):e033767.
75. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
76. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. (2019): Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine*; 170(11):741–8.
77. LianBio LLC (2021): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive HCM. [Zugriff: 11.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05174416>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***Direkter Vergleich mit der zVT Mavacamten***

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2026	
Zeitsegment	1946 bis 13.03.2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [75]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Aficamten or CK 3773274 or CK-3773274 or CK-274 or CK 274 or BAY-3723113 or BAY 3723113 or MYQORZO).mp.	140
2	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1268446
3	1 and 2	49

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2026	
Zeitsegment	Bis Januar 2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Aficamten or CK?3773274 or CK 3773274 or CK?274 or CK 274 or BAY?3723113 or BAY 3723113 or MYQORZO).mp.	55

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Indirekter Vergleich mit dem Brückenkompparator Placebo******Mavacamten***

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 13, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [75]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(mavacamten or camzyos or MYK-461 or MYK461 or "MYK 461" or BMS-986427 or BMS986427 or "BMS 986427" or SAR-439152 or SAR439152 or "SAR 439152").mp.	526

2	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.268.446
3	1 and 2	102

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2026	
Zeitsegment	Bis Januar 2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(mavacamten or camzyos or MYK-461 or MYK461 or "MYK 461" or BMS-986427 or BMS986427 or "BMS 986427" or SAR-439152 or SAR439152 or "SAR 439152").mp.	116

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Aficamten OR MYQORZO OR CK 3773274 OR CK-3773274 OR CK-274 OR CK 274 OR BAY-3723113 OR BAY 3723113
Treffer	12

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	“Contain any of these terms”
Suchstrategie	Aficamten, MYQORZO, CK 3773274, CK-3773274, CK-274, CK 274, BAY-3723113, BAY 3723113
Treffer	4

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Aficamten OR MYQORZO OR CK-3773274 OR CK-274 OR BAY-3723113
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche*Mavacamten*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Mavacamten OR Camzyos OR MYK-461 OR MYK461 OR "MYK 461" OR BMS-986427 OR BMS986427 OR "BMS 986427" OR SAR-439152 OR SAR439152 OR "SAR 439152"
Treffer	45

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	“Contain any of these terms”
Suchstrategie	Mavacamten, Camzyos, MYK-461, MYK461, MYK 461, BMS-986427, BMS986427, BMS 986427, SAR-439152, SAR439152, SAR 439152
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Mavacamten OR Camzyos OR MYK-461 OR MYK461 OR "MYK 461" OR BMS-986427 OR BMS986427 OR "BMS 986427" OR SAR-439152 OR SAR439152 OR "SAR 439152"
Treffer	3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend; Für die Suche nach RCT mit Aficamten wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet, folglich wurden auch keine Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. (2024): Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Referred for Septal Reduction: Health Status Analysis Through Week 56 in VALOR-HCM Trial. J Am Coll Cardiol; 84(11):1041–5.	A5
2	Cremer PC, Geske JB, Owens A, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, et al. (2022): Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-HCM Study. Circulation: Cardiovascular Imaging; 15(12):e014986.	A5
3	Elliott PM (2020): The end of the beginning for drug therapy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy with EXPLORER-HCM. Cardiovascular Research; 116(13):e175–e8.	A6
4	Desai Milind Y, Saberi S, Geske Jeffrey B, Wang A, Cremer P, Fermin David R, et al. (2025): Long-Term Response of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients to Mavacamten Based on Sex. JACC: Heart Failure; 13(6):1037–40.	A5
5	Desai MY, Owens A, Saberi S, Wang A, Wolski K, Cremer PC, et al. (2025): Long-Term Effects of Mavacamten on Patients Based on Hypertrophic Cardiomyopathy Pathogenic	A5

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
	Genetic Variant Status: Insights From VALOR-HCM Trial. Circulation: Genomic and Precision Medicine; 18(3):e005100.	
6	Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, et al. (2024): Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal; 45(47):5071–83.	A3
7	Magnusson P, Karason K (2021): Mavacamten – ny behandling av hypertrofisk kardiomyopati. [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://lakartidningen.se/vetenskap/mavacamten-ny-behandling-av-hypertrofisk-kardiomyopati/ .	A5

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Corxel Pharmaceuticals (2021): JX01001 CTR20210291 - Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of CK-3773274(NCT04783766). Stand des Eintrags: 24.01.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783766	A1
2	Cytokinetics (2018): CY 6011 - A Single and Multiple Ascending Dose Study of CK-3773274 in Healthy Adult Subjects(NCT03767855). Stand des Eintrags: 24.01.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767855	A1
3	Cytokinetics (2020): CY 6021 2019-002785-12 - Dose-finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CK-3773274 in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT04219826). Stand des Eintrags: 24.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04219826	A5
4	Bayer (2025): 22976 - A Study to Learn More About How Well Aficamten Works in Japanese Participants With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07023341). Stand des Eintrags: 24.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07023341	A5
5	Cytokinetics (2023): CY 6032 2023-504809-37-00 - Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Metoprolol Succinate in Adults With Symptomatic oHCM(NCT05767346). Stand des Eintrags: 02.05.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767346	A3
6	Cytokinetics (2022): CY 6031 2021-003536-92 - Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic oHCM(NCT05186818). Stand des Eintrags: 03.03.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818	A3
7	Cytokinetics (2023): CY 6019 - Study to Evaluate the Effect of Aficamten Administration on QT/QTc Interval(NCT05924815). Stand des Eintrags: 19.12.2023. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05924815	A1
8	Cytokinetics (2024): CY 6023 2024-511377-30-00 - A Study to Evaluate the Effect of Aficamten in Pediatric Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM).(NCT06412666). Stand des Eintrags: 20.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06412666	A1
9	Corxel Pharmaceuticals (2023): JX01003 CTR20233249 - An Open-Label Study of Aficamten for Chinese Patients With Symptomatic oHCM(NCT06116968). Stand des Eintrags: 21.01.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06116968	A3
10	Cytokinetics (2021): CY 6022 2020-003571-17 2023-508963-58-00 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Aficamten in Adults With HCM(NCT04848506). Stand des Eintrags: 22.01.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848506	A3
11	Cytokinetics (2023): CY 6033 2023-505797-15-00 - Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic nHCM(NCT06081894). Stand des Eintrags: 02.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081894	A1
12	Christopher Kramer (2025): 302244 - HCMR Re-Imaging Study(NCT07054073). Stand des Eintrags: 08.07.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07054073	A2

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
CTIS		
13	Cytokinetics Inc. (2022): CY 6022 - A Follow-Up, Open Label, Research Evaluation of Sustained Treatment with Aficamten (CK-3773274) in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)(2023-508963-58-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508963-58-00	A3
14	Cytokinetics Inc. (2024): CY 6033 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults with Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2023-505797-15-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505797-15-00	A1
15	Cytokinetics Inc. (2024): CY 6032 - A Phase 3, Multi-center, Randomized, Double-blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Metoprolol in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2023-504809-37-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504809-37-00	A3
16	Cytokinetics Inc. (2025): CY 6023 - A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Open-label Extension Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten in a Pediatric Population with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2024-511377-30-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511377-30-00	A1
EU-CTR		
17	Cytokinetics, Inc. (8-11): CY6022 - An Open-Label Study of CK-3773274 for Patients with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction.(2020-003571-17). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003571-17	A3
18	Cytokinetics, Inc. (5-25): CY6021 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of CK-3773274 in adults with symptomatic... (2019-002785-12). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002785-12	A5
19	Cytokinetics, Inc. (5-09): CY6031 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of CK-3773274 in Adults with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventric... (2021-003536-92). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003536-92	A3
CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU-Clinical Trial Register		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Titel	Ausschluss
ClinicalTrials.gov		
1	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1052 - A Study to Assess the Effects on the Single-Dose Drug Levels of Mavacamten in Healthy Participants(NCT05658146). Stand des Eintrags: 11.10.2023. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658146	A1

Nr.	Titel	Ausschluss
2	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-003 - A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten in Adults Who Have Completed MAVERICK-HCM or EXPLORER-HCM(NCT03723655). Stand des Eintrags: 20.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723655	A3
3	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-070 - A Study to Evaluate the Effects on the Single-Dose Drug Levels of Mavacamten in Healthy Participants(NCT05362045). Stand des Eintrags: 21.11.2022. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05362045	A3
4	MyoKardia, Inc. (2014): MYK-461-001 - Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MYK-461(NCT02329184). Stand des Eintrags: 14.09.2016. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02329184	A3
5	MyoKardia, Inc. (2015): MYK-461-002 - Single Ascending Dose Study of MYK-461 in Healthy Volunteers(NCT02356289). Stand des Eintrags: 23.09.2015. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02356289	A1
6	MyoKardia, Inc. (2015): MYK461-003 - Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers(NCT02480296). Stand des Eintrags: 22.03.2017. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02480296	A1
7	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-004 - A Study of Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT05414175). Stand des Eintrags: 27.01.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05414175	A3
8	MyoKardia, Inc. (2016): MYK-461-004 - A Phase 2 Open-label Pilot Study Evaluating MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction(NCT02842242). Stand des Eintrags: 08.06.2021. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02842242	A3
9	MyoKardia, Inc. (2018):MYK-461-006 - A Phase 2 Study of Mavacamten in Adults With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (nHCM)(NCT03442764). Stand des Eintrags: 09.08.2022. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03442764	A1
10	Bristol-Myers Squibb (2018): CV027-008 - Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in PIONEER(NCT03496168). Stand des Eintrags: 09.01.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03496168	A3
11	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1088 - A Study to Evaluate Mavacamten Impact on Myocardial Structure in Participants With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (NCT06112743). Stand des Eintrags: 22.09.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112743	A3
12	Bristol-Myers Squibb (2025): CV027-1146 - A Study of Mavacamten in Adults With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in India (ROVER)(NCT07004972). Stand des Eintrags: 04.03.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07004972	A3
13	Bristol-Myers Squibb (2022):CV027-031 U1111-1269-8581 2023-506352-24 - A Study of Mavacamten in Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (NCT05582395). Stand des Eintrags: 14.11.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582395	A1

Nr.	Titel	Ausschluss
14	Bristol-Myers Squibb (2020): CV027-006 - A Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy(NCT04349072). Stand des Eintrags: 23.05.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04349072	A5
15	Bristol-Myers Squibb (2024):CV027-010 2023-505650-17-00 U1111-1290-1175 - A Study to Evaluate Mavacamten in Adolescents With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT06253221). Stand des Eintrags: 19.12.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253221	A1
16	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1090 - A Study to Evaluate the Effects of Mavacamten in Healthy Participants(NCT05719805). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05719805	A1
17	MyoKardia, Inc. (2018): MYK-461-005 - Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (NCT03470545). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470545	E3
18	Michael Ayers (2023): HSR220293 - Effect of Mavacamten Treatment on Coronary Flow Reserve in oHCM(NCT06023186). Stand des Eintrags: 06.11.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06023186	A3
19	Bristol-Myers Squibb (2021): CV027-005 - A Study of Mavacamten in Participants With HFpEF and Elevation of NT-proBNP With or Without Elevation of cTnT(NCT04766892). Stand des Eintrags: 20.03.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04766892	A1
20	LianBio LLC (2022): LB2001-301 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive HCM(NCT05174416). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05174416	E3
21	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1187 - A Retrospective Cohort Study of Mavacamten Patient Support Program in Canada(NCT06549608). Stand des Eintrags: 24.02.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549608	A5
22	University of Manchester (2025): IRAS Project ID: 349544 REC Reference 25/ES/0044 - Positron Emission Tomography to Assess the Effect of Camzyos on Ischaemia in HOCM: PEACH Trial(NCT07120776). Stand des Eintrags: 13.08.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07120776	A4
23	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1089 - A Study to Assess the Safety of Mavacamten in Korean Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT06146660). Stand des Eintrags: 06.11.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06146660	A3
24	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1002 - Real-world Patient Reported Outcomes Among Patients Treated With Camzyos(NCT06551129). Stand des Eintrags: 07.11.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06551129	A5
25	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-014 - Mavacamten Pregnancy Surveillance Program(NCT05939700). Stand des Eintrags: 06.11.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05939700	A4
26	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1152 - A Study to Assess the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM) With Mavacamten in the US(NCT07107373). Stand des Eintrags: 06.08.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07107373	A3

Nr.	Titel	Ausschluss
27	Xu Liu (2025): MVLOHCM - Efficacy of Mavacamten in Patients With Symptomatic Latent Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT06947590). Stand des Eintrags: 27.04.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06947590	A1
28	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1039 - Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07168655). Stand des Eintrags: 11.09.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07168655	A3
29	Bristol-Myers Squibb (2025): CV027-1081 - Mavacamten Post-marketing Surveillance in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in Japan(NCT07383025). Stand des Eintrags: 03.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07383025	A3
30	LianBio LLC (2021): LB2001-101 - Study Evaluating the Pharmacokinetics of Mavacamten in Healthy Adult Chinese Subjects(NCT05135871). Stand des Eintrags: 25.07.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135871	A1
31	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1137 - Real-World Effectiveness of Mavacamten in Canada(NCT06338202). Stand des Eintrags: 04.12.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06338202	A5
32	Medical University of Vienna (2025): CV027-1201 1492/2025 - Myocardial Perfusion Changes Following Optimal Medical Treatment in Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07150299). Stand des Eintrags: 02.09.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07150299	A3
33	Shanghai Chest Hospital (2025): MRAHC - Efficacy of Mavacamten Combined With Radiofrequency Ablation in Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT06856265). Stand des Eintrags: 04.03.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06856265	A2
34	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-043 - A Study to Evaluate the Effect of Activated Charcoal With Sorbitol on the Single-dose of Mavacamten in Healthy Participants(NCT05320094). Stand des Eintrags: 08.11.2022. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320094	A1
35	Bristol-Myers Squibb (2026): CV027-1210 - A Study to Assess the Real-World Effectiveness of Mavacamten in Adult Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in China(NCT07361289). Stand des Eintrags: 16.03.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07361289	A5
36	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2026): 2025-1056 - The Therapeutic Value of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy With Mid-to-Apical Left Ventricular Obstruction(NCT07103655). Stand des Eintrags: 21.01.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07103655	A5
37	Bristol-Myers Squibb (2023): CV027-1107 - COLLIGO-HCM: A Multinational Observational Study of the Real-World Effectiveness of Mavacamten Among Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM)(NCT06372457). Stand des Eintrags: 18.04.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06372457	A5
38	Bristol-Myers Squibb (2022): CV027-012 - A Prospective Registry Study to Assess Real-world Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Longitudinal Outcomes in Patients Receiving Mavacamten and Other Treatments for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (Obstructive-HCM)(NCT05489705). Stand des Eintrags: 06.11.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489705	A5

Nr.	Titel	Ausschluss
39	UltraSight (2025): ULTRA-HCM-100 - ENABLE-HCM - AI-ENabled Echocardiography With Ultrasound Beyond the Echo Lab for Better HCM Imaging and Expanded Access(NCT07155434). Stand des Eintrags: 09.03.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07155434	A5
40	Technical University of Munich (2025): 2025-125-S-SB - Mavacamten Enables Exercise in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy(NCT07077005). Stand des Eintrags: 26.12.2025. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07077005	A3
41	University of Manchester (2026): 368062 - Precision Pharmacogenetics and Genotype Class Based Prediction of Mavacamten Response in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07408427). Stand des Eintrags: 13.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07408427	A4
42	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2026): APHP250667 - 2025-A00838-41 - Biological Collection for the Purpose of Exploring Genetic and Clinical-biological Factors Associated With Variability in Response to Mavacamten in the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07439952). Stand des Eintrags: 27.02.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07439952	A4
43	Bristol-Myers Squibb (2024): CV027-1070 - A Study to Assess the Relative Bioavailability of 5 mg Mavacamten Opened Capsule Administered Via Nasogastric Tube Compared to Intact Oral 5 mg Mavacamten in Healthy Participants(NCT06211179). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211179	A1
44	University of Manchester (2026): 367806 - Myocardial Energetic Restoration in the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(NCT07332767). Stand des Eintrags: 12.01.2026. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07332767	A4
45	Zhejiang Provincial People's Hospital (2024): KY2024113 - Evaluation of Clinical Efficacy and Prognosis in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Through Hemodynamic Modeling Reconstructed by CT(NCT06683872). Stand des Eintrags: 12.11.2024. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683872	A2
EU-CTR		
46	Myokardia Inc. (2019): MYK 461-007 - A Long-term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICKHCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE)(2022-502858-14-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502858-14-00	A3
47	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2024): CV027-010 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adolescents (age 12 years to < 18 years) with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SCOUT-HCM)(2023-505650-17-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505650-17-00	A1
48	Myokardia Inc. (N/A): CV0271088 - MEMENTO-A Phase 3b/4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy to assess the impact on Myocardial Structure with Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR)(2022-502316-36-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502316-36-00	A3
49	Myokardia Inc. (2023): CV027-031 - BMS CV027-031, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2023-506352-24-00). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506352-24-00	A1

Nr.	Titel	Ausschluss
CTIS		
50	MyoKardia, Inc. (0-04): MYK-461-005 - A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2017-002530-23). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23	E3
51	Myokardia, Inc. (1-24): CV027-031 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy(2021-005329-26). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005329-26	A1
52	MyoKardia, Inc. (1-14): MYK-461-007 - A Long-term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) (2018-004039-64). [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004039-64	A3
CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU-Clinical Trial Register		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-195 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-195 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie SEQUOIA-HCM

Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SEQUOIA-HCM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie SEQUOIA-HCM ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die das Ziel hatte, die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten bei erwachsenen Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes zu untersuchen. Primäres Ziel: - Untersuchung des Effekts von Aficamten auf die körperliche Belastungsfähigkeit bei Patienten mit symptomatischer HOCM Sekundäre Ziele: - Untersuchung des Effekts von Aficamten auf - Den Gesundheitszustand der Patienten - Die NYHA-Funktionsklasse - Den LVOT-G - Die Dauer, in der die Patienten noch für eine SRT in Frage kommen - Die Gesamtbelastungsfähigkeit - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Aficamten bei Patienten mit symptomatischer HOCM
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der SEQUOIA-HCM handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, globale Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Studienarme Aficamten und Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach der Gabe von Betablockern in der Begleitmedikation (ja vs. nein) und der Art des verwendeten Ergometers in der CPET (Fahrradergometer vs. Laufband).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusätzlich zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 26.07.2021 gab es 4 Amendments, deren Inhalte im Folgenden zusammengefasst werden: Protokoll-Amendment 01 (17.08.2021) - Überarbeitung der Einschlusskriterien, um auch Patienten mit einer Wanddicke des Herzmuskels von ≥ 13 mm in einem oder mehreren Segmenten der Herzwand und einer bekannten krankheitsverursachenden Genmutation oder einer positiven familiären Vorgeschichte mit HOCM einzuschließen - Korrektur der Ausschlusskriterien um klarzustellen, dass Patienten mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % nicht in die Studie eingeschlossen werden können - Klarstellung, dass die Eignungskriterien für die CMR-Substudie den Ausschlusskriterien zuzuordnen sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll-Amendment 02 (10.12.2021) • Erlaubnis, dass Patienten auch Disopyramid als Begleitmedikation nehmen dürfen; Klarstellung der Einschlusskriterien für Patienten, die Disopyramid nehmen; eine maximal Anzahl an Patienten mit Disopyramid Begleittherapie wurde festgelegt. • Die Anzahl an Patienten in der CMR-Substudie wurde erhöht um eine angemessene statistische Power zu erreichen. Die Voraussetzungen für Patienten für das CMR und der Zeitraum für die CMR-Untersuchung am Studienende wurden klargestellt. • Es wurden Lifestyle-Einschränkungen im Vorfeld der CPET hinzugefügt. • Der Plan der Studienaktivitäten wurde angepasst: ○ Der PGI-C an Tag 1 und in Woche 28 wurde entfernt. ○ Die Erhebungszeitpunkte für den EQ-5D-5L wurden ergänzt, sodass dieser mit Erhebung des KCCQ und der NYHA-Funktionsklasse zusammenfällt ○ Die Untersuchung der medizinischen bzw. Operations-Vorgeschichte an Tag 1 wurde entfernt ○ Häufigere Schwangerschaftstest wurden ergänzt ○ Die Entnahme von Blutplasma für spätere Analysen wurde ergänzt ○ Die Studienvisite in Woche 24 wurde auf 2 Tage aufgeteilt Protokoll-Amendment 03 (03.01.2023) • Es wurden Endpunkte ergänzt, die die Dauer der Eignung eines Patienten für eine SRT erheben • Das Einschlusskriterium für pVO₂ wurde angepasst, sodass auch Patienten mit einer höheren im Rahmen des Screening prognostizierten pVO₂ eingeschlossen werden können • Es wurde die Option ergänzt, dass die Stichprobengröße, basierend auf der Rate fehlender Werte und der verblindeten Standardabweichung der pVO₂, erhöht werden kann, um die vorgesehene statistische Power beizubehalten. • Klarstellung, dass das zuständige Studienpersonal, das bezüglich der Ergebnisse der Echokardiogramme nicht verblindet war, bezüglich der Studienmedikation verblindet ist. Protokoll-Amendment 04 (08.12.2023) • Es wurde der Sicherheitsendpunkt zu LVEF < 50 % in Kombination mit Hinweisen auf und Symptomen von Herzinsuffizienz (Begleiterscheinungen von Herzinsuffizienz oder Atemnot), und/oder ein Anstieg von NT-proBNP im Vergleich zur Baseline • Die Definition des FAS wurde dahingehend aktualisiert, dass das FAS alle randomisierten Patienten umfasst. • Die Hierarchie der statistischen Auswertungen wurde von einer Gatekeeping-Methode zu einer geschlossenen Test-Methode vereinfacht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen, sowie die Bereitschaft, an alle Studienaktivitäten teilzunehmen und vorgegebene Einschränkungen durch die Studie für die Studiendauer zu respektieren. 2. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und ≤ 85 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 3. BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$. 4. Diagnose einer HCM gemäß den folgenden Kriterien: a. Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie und einer nicht dilatierten linksventrikulären Kammer ohne andere Herzerkrankungen und b. Eine enddiastolische Wanddicke des linken Ventrikels, gemessen durch das Echokardiographie-Zentrallabor, von: i. $\geq 15 \text{ mm}$ in einem oder mehreren Myokardsegmenten oder ii. $\geq 13 \text{ mm}$ in einem oder mehreren Wandsegmenten und eine bekannte krankheitsverursachende Genmutation oder positive Familienanamnese für HCM 5. Ein LVOT-G in Ruhe von $\geq 30 \text{ mmHg}$ und einen post-Valsalva LVOT-G-Wert von $\geq 50 \text{ mmHg}$ während des Screenings, bestimmt durch das Echokardiographie-Zentrallabor 6. LVEF $\geq 60 \%$ beim Screening, bestimmt durch das Echokardiographie-Zentrallabor 7. NYHA-Funktionsklasse II oder III beim Screening 8. Hämoglobin $\geq 10 \text{ g/dl}$ beim Screening. 9. Ein vorhergesagtes Atemgasverhältnis $\geq 1,05$ und eine vorhergesagte $\text{pVO}_2 \leq 90 \%$ des Sollwerts beim Screening-CPET gemäß dem Zentrallabor. 10. Patienten, die Betablocker, Verapamil, Diltiazem oder Disopyramid einnehmen, sollten vor der Randomisierung seit mehr als 6 Wochen eine stabile Dosierung erhalten haben und es sollte angenommen werden, dass sie während der Studie die gleiche Medikation beibehalten. Teilnehmer, die mit Disopyramid behandelt werden, müssen zusätzlich gleichzeitig mit einem Betablocker und/oder einem CCB behandelt worden sein. 11. Männliche Patienten sind zur Teilnahme berechtigt, wenn sie folgenden Bedingungen zustimmen: a. Verzicht auf eine Samenspende während der Studie und mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation UND b. während der Studie und 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation entweder: • Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr als ihren bevorzugten und üblichen Lebensstil (langfristige und dauerhafte Enthaltksamkeit) und die schriftliche Verpflichtung, enthaltsam zu bleiben. ODER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Sie müssen sich bereit erklären, ein Kondom zu verwenden, wenn ihre Partnerin eine Frau im gebärfähigen Alter ist. Ihre Partnerin muss eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls). 12. Eine Patientin ist zur Teilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger ist, nicht stillt oder eine Eizellspende plant und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: a. Sie ist keine Frau im gebärfähigen Alter (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls) ODER Sie ist eine Frau im gebärfähigen Alter und verwendet eine hochwirksame Verhütungsmethode (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls), und ihr männlicher Partner erklärt sich bereit, während der Studie und mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation ein Kondom zu verwenden. b. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss am Tag 1 vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum, je nach den örtlichen Vorschriften) vorweisen. <u>Hinweis:</u> Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, die Krankengeschichte, die Menstruationsgeschichte und die jüngste sexuelle Aktivität zu überprüfen, um das Risiko zu verringern, eine Frau mit einer frühen, unentdeckten Schwangerschaft in die Studie einzuschließen. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen im gebärfähigen Alter sollte den Leitlinien in Appendix 3 des Studienprotokolls und den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien entsprechen. 13. Bereit und in der Lage, alle Screening-Untersuchungen zu absolvieren. Ausschlusskriterien - Signifikante Herzklappenerkrankung (nach Einschätzung des Studienarztes). - Mittelschwere bis schwere Aortenstenose und/oder -insuffizienz. - Mittelschwere bis schwere Mitralinsuffizienz, die nicht auf eine SAM zurückzuführen ist. - Dokumentierte aktuelle obstruktive koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder dokumentierter Myokardinfarkt in der medizinischen Vorgeschichte. - Bekannte oder vermutete infiltrative, genetische oder Speichererkrankung, die eine Herzhypertrophie verursacht, die einer HOCM ähnelt (z. B. Noonan-Syndrom, Morbus Fabry, Amyloidose). - Vorherige Behandlung mit kardiotoxischen Wirkstoffen wie Doxorubicin oder ähnlichen Substanzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Medizinische Vorgeschichte einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (LVEF < 45 %) oder einer Stresskardiomyopathie zu irgendeinem Zeitpunkt während des klinischen Verlaufs der Erkrankung. 6. Vorliegen einer vom Studienarzt als Risiko für die Sicherheit des Patienten eingestuften EKG-Anomalie (z. B. ein Atrioventrikulärer Block 2ten Grades). 7. Dokumentiertes paroxysmales Vorhofflimmern während des Screening-Zeitraums. 8. Paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern wird nur ausgeschlossen, WENN: a. eine Behandlung zur Wiederherstellung des Rhythmus (z. B. Gleichstrom-Kardioversion, Vorhofflimmern-Ablation oder eine antiarrhythmische Therapie) weniger als 6 Monate vor dem Screening erforderlich war ODER b. eine Frequenzkontrolle und Antikoagulation mindestens 6 Monate vor dem Screening nicht erreicht wurden 9. Medizinische Vorgeschichte von Synkopen oder anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie bei körperlicher Belastung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 10. Implantation eines ICD innerhalb von 3 Monaten vor der Voruntersuchung oder eine geplante ICD-Implantation während der Studie. 11. Vorgeschichte einer angemessenen ICD-Entladung aufgrund einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie innerhalb von 6 Monaten vor der Voruntersuchung. 12. Vorbehandlung mit einer SRT (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) oder Planung einer SRT, die nicht bis nach Ablauf der Studienphase verschoben werden kann. 13. Unfähigkeit, auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer zu trainieren (z. B. orthopädische Einschränkungen). 14. Dokumentierte Raumluft-Sauerstoffsättigung < 90 % bei der Voruntersuchung. 15. Leberfunktionsstörung definiert durch ein Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times$ der oberen Normgrenze (ULN) oder Alanin-aminotransferase oder Aspartataminotransferase $\geq 3 \times$ ULN beim Screening. Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom und Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN aufgrund einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne sonstige Leberfunktionsstörung sind zur Studie zugelassen. 16. Empfänger einer größeren Organtransplantation (z. B. Herz, Lunge, Leber, Knochenmark, Niere) oder eine anstehende Transplantation innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung. 17. Medizinische Vorgeschichte oder Nachweis einer anderen klinisch signifikanten Erkrankung, Malignität, aktiven Infektion, oder anderen Erkrankung, die nach Ansicht des Studienarztes oder des Medical Monitors ein Risiko für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientensicherheit darstellen oder die Auswertung, Studienaktivitäten oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würde. 18. Vorherige Behandlung mit Aficamten oder Mavacamten. Ausschlusskriterien für die CMR-Teilstudie 19. Unfähigkeit, CMR zu tolerieren. 20. ICD. 21. Herzschrittmacher. 22. Keine Zustimmung zur Teilnahme an der CMR-Teilstudie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie SEQUOIA-HCM ist eine multizentrische globale Studie, die in 82 Studienzentren in China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich durchgeführt wurde.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Aficamten-Arm:</u> Aficamten Filmtabletten 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg QD oral als Filmtablette <u>Placebo-Arm:</u> Ein im Aussehen identisches Placebo als Filmtablette, QD oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Effekt von Aficamten auf die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, gemessen als pVO₂ in Woche 24 im Vergleich zur Baseline. pVO₂ wurde im Rahmen der CEPT während des Screenings und in Woche 24 erhoben. Sekundäre Endpunkte: - Effekt von Aficamten auf den Gesundheitsstatus des Patienten, gemessen als die Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Effekt von Aficamten auf die NYHA-Funktionsklasse, erhoben als der Anteil an Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse in Woche 12 und Woche 24 erreicht haben. - Effekt von Aficamten auf den post-Valsalva LVOT-G, erhoben als - Veränderungen des post-Valsalva LVOT-G in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G ≤ 30 mmHg in Woche 12 und Woche 24 - Effekt von Aficamten auf die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, gemessen als die Veränderung der Gesamtarbeitsleistung (Total Workload) in der CPET in Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Effekt von Aficamten auf die Dauer, während der der Patient für eine SRT geeignet gewesen ist, erhoben als die Dauer während der 24-wöchigen Behandlungsphase, in der diejenigen Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für eine SRT geeignet blieben, die zu Baseline bereits eine Eignung aufwiesen. • Inzidenz an berichteten wesentlichen kardiovaskulären UE (kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung) • Inzidenz neu aufgetretenen persistenten Vorhofflimmerns • Inzidenz einer angemessenen ICD-Entladung und eines verhinderten plötzlichen Herztodes • Inzidenz von LVEF < 50 % • Inzidenz von UE Weitere <u>explorativ</u> erhobene und im Dossier dargestellte Endpunkte werden im Hauptteil des Dossiers beschrieben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Studienbeginn der SEQUOIA-HCM war im Februar 2022. Folgende Änderungen in den Zielkriterien wurden nach Randomisierung vorgenommen: Im Rahmen von Protokoll-Amendment 03 vom 03.01.2023: • Es wurden Endpunkte ergänzt, die die Dauer der Eignung eines Patienten für eine SRT erhoben • Es wurde die Option ergänzt, dass die Stichprobengröße, basierend auf der Rate fehlender Werte und der verblindeten Standardabweichung der pVO₂, erhöht werden kann, um die vorgesehene statistische Power beizubehalten. • Klarstellung, dass das zuständige Studienpersonal, das bezüglich der Ergebnisse der Echokardiogramme nicht verblindet war, bezüglich der Studienmedikation verblindet ist Im Rahmen von Protokoll-Amendment 04 vom 08.12.2023 • Es wurde der Sicherheitsendpunkt zu LVEF < 50 % in Kombination mit Hinweisen auf und Symptomen von Herzinsuffizienz (Begleiterscheinungen von Herzinsuffizienz oder Atemnot), und/oder ein Anstieg von NT-proBNP im Vergleich zur Baseline
7	Fallzahl	• <u>Geplante Rekrutierungszahl:</u> 270 Patienten (135 Patienten im Aficamten-Arm, 135 Patienten im Placebo-Arm) • <u>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten:</u> 282 Nach der Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 142 Patienten Aficamten und 140 Patienten erhielten Placebo.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Bestimmung der Fallzahl wurden folgende Annahmen getroffen und Einschränkungen vorgesehen: • Eine Differenz bezüglich der Veränderung des pVO₂ gegenüber dem Ausgangswert von 1,5 ml/kg/min für den Vergleich von Aficamten mit Placebo mit einer Standardabweichung von 3,5 ml/kg/min • Berücksichtigung der Begrenzung der Verwendung von Betablockern in der Begleitmedikation auf weniger als 70 %),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Begrenzung der CPET-Variante auf das Fahrrad (weniger als 50 %) 10 % der Patienten, bei denen die Daten für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten des primären Endpunkts fehlen. Eine Stichprobengröße von 270 Patienten bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 (etwa 135 randomisiert auf Aficamten und 135 Patienten randomisiert auf Placebo) bietet eine Aussagekraft von mehr als 90 %, um die Differenz in der pVO₂-Veränderung in Woche 24 im Vergleich zur Baseline mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,05 zu bestimmen. Während der Studie bewertete Cytokinetics regelmäßig in einer verblindeten Weise die aggregierte gepoolte Rate an fehlenden Werten und die gepoolte Gesamt-SD für die Veränderung des pVO₂ in Woche 24 im Vergleich zur Baseline. Wenn die gepoolte SD größer als erwartet war, konnte Cytokinetics eine einmalige Erhöhung der Stichprobengröße in Betracht ziehen, um die beabsichtigte Aussagekraft aufrechtzuerhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Die Studie konnte zu jedem Zeitpunkt aus jeglichen Gründen im Ermessen von Cytokinetics vorzeitig abgebrochen werden. Gründe für eine frühzeitige Beendigung umfassten (nicht abschließend): - Versagen eines Studienarztes, dem Protokoll, den Anforderungen der unabhängigen Ethikkommission oder den lokalen regulatorischen Behörden, den Prozessen von Cytokinetics oder den Leitlinien der guten klinischen Praxis zu entsprechen - Inadäquate Rekrutierungen von Patienten durch den Studienarzt - Einstellung der Entwicklung von Aficamten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte doppelblind in die zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Alle geeigneten Patienten wurden zentral mittels IWRS entweder der Studienintervention Aficamten oder Placebo randomisiert zugewiesen. Vor Studienbeginn erhielt jedes Studienzentrum die Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IWRS. Die Studienmedikation wurde an im Schedule of Activities zusammengefassten Studienbesuchen ausgegeben. Zurückgegebene Studienmedikation wurde nicht erneut an die Patienten ausgegeben. Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, erhielten während der gesamten Studie Placebo und führten alle Protokollaktivitäten durch, um die Verblindung hinsichtlich der Zuordnung zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Behandlungsgruppe und der Dosis der Studienmedikation zu gewährleisten. Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse die Verblindung des Prüfarztes und des Studienkoordinators gefährden konnte, wurden die Echokardiogramme von speziell dafür vorgesehenen Mitarbeitern, die den TTE-Ergebnissen gegenüber nicht verblindet sein mussten, durchgeführt und ausgewertet. Diese designierten Mitarbeiter waren selbst jedoch gegenüber der Studienmedikation verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS. Die Patienten wurden doppelblind anhand der Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Studienärzte waren verblindet. c) Studienärzte und Studienkoordinatoren waren verblindet. Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse die Verblindung des Prüfarztes und des Studienkoordinators gefährden konnte, wurden die Echokardiogramme von speziell dafür vorgesehenen, nicht verblindeten Mitarbeitern durchgeführt und ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate sowohl für Aficamten als auch Placebo waren von identischem Aussehen. Um auch bei Dosisanpassungen von Aficamten eine Verblindung aufrecht zu erhalten, nahmen alle Patienten, täglich vier Tabletten ein. Die Koordinierung der jeweiligen Dosierung und Abgabe von entsprechend zusammengestellten Blistern wurde über das IWRS vorgenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen ITT-Population Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm. Safety-Population (SAF) Das SAF umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm, die mindestens eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis der Studienmedikation (Verum-Intervention bzw. Placebo) erhalten haben. Stratifizierungsfaktoren Die folgenden Stratifizierungsfaktoren wurden in der Studie SEQUOIA-HCM für die Analysen verwendet: • Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein) • CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer) Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA-HCM war die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, gemessen als pVO₂ in Woche 24 im Vergleich zur Baseline. pVO₂ wurde im Rahmen der CEPT während des Screenings und in Woche 24 erhoben. Der Endpunkt wurde als kontinuierliche Analyse mittels einer ANCOVA ausgewertet. Das ANCOVA-Modell enthielt als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, den Baseline-Wert und das Körpergewicht. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. Für das Imputationsmodell wurden die Behandlung, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Geschlecht, Alter, den Baseline-Werte, Hämoglobin, Körpergewicht, KCCQ-CSS und NYHA-Funktionsklasse, sowie die letzten verfügbaren Werte nach Randomisierung von NYHA-Funktionsklasse und LVOT (in Ruhe und post-Valsalva) verwendet. Es wurden 100 Datensätze generiert. Die Ergebnisse der daraus resultierenden ANCOVA-Analysen wurden mit Rubin's Rule kombiniert. Sekundäre Endpunkte <i>ANCOVA</i> • Veränderung der Gesamtarbeitsleistung (Total Workload) in der CPET in Woche 24 im Vergleich zur Baseline (dieser Endpunkt wurde analog zum primären Endpunkt ausgewertet). • Dauer während der 24-wöchigen Behandlungsphase, in der diejenigen Patienten für eine SRT geeignet blieben, die zu Baseline bereits eine Eignung aufwiesen (abweichend von der Analyse des primären Endpunktes wurde hier nur die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor "Betablocker in der Begleitmedikation" als Kovariaten verwendet). <i>MMRM-Analysen</i> • Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Veränderungen des post-Valsalva LVOT-G in Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline Die Modelle für die Analysen umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*-Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. <i>Binäre Analysen</i> • Anteil an Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse in Woche 12 und Woche 24 erreicht haben. • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G ≤ 30 mmHg in Woche 12 und Woche 24 Der Vergleich der Anteile an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte auf Basis eines CMH-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Das OR wurde stratifiziert mittels Mantel-Haenszel-Verfahren bestimmt. Der p-Wert korrespondierend zum OR und die Konfidenzintervalle wurden mittels exakter Methode berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 für die binären Endpunkte wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 imputiert. Andernfalls wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert. Sicherheitsendpunkte, die in der Studie SEQUOIA-HCM als sekundäre Zielkriterien präspezifiziert waren, wurden rein deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für folgende Subgruppen wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt: • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • BMI zu Baseline (< 30 vs. ≥ 30) • NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III) • KCCQ-CSS zu Baseline ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • LVEF zu Baseline ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • NT-proBNP zu Baseline ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer) • pVO₂ zu Baseline ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein) • LVOT-G in Ruhe zu Baseline ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • Mutationsstatus der Sarkomer-Gene (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. unklare Signifikanz oder negativ) Die Subgruppenanalysen wurden unter Einbeziehung des Subgruppeneffekts und einer Subgruppen*Behandlung-Interaktion in das ANCOVA Modell ausgewertet. Die Subgruppenanalyse wurde basierend auf dem imputierten Datensatz, der mittels multipler Imputation für den primären Endpunkt generiert wurde, durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen Zur Bewertung der Robustheit der primären Analyse des primären Endpunkts wurden Sensitivitätsanalysen wie placebobasierte Imputation und Tipping-Point-Analysen durchgeführt. Placebobasierte Imputation Bei der placebobasierten Imputation wurden fehlende pVO₂-Werte von Patienten, die die Behandlung mit Aficamten abgebrochen haben, oder fehlende pVO₂-Werte von Patienten aus dem Placebo-Arm auf der Grundlage des Modells imputiert, das unter Verwendung der beobachteten pVO₂-Werte aus der Placebo-Gruppe erstellt wurde. Fehlende pVO₂-Werte von Probanden, die die Behandlung mit Aficamten fortgesetzt hatten, werden auf der Grundlage des Modells imputiert, das unter Verwendung der beobachteten pVO₂-Wert aus dem Aficamten-Arm erstellt wurde. Tipping-Point Analysen Die Tipping-Point-Analyse wurde durchgeführt, indem einige negativen Anpassungen auf die imputierten Werte der fehlenden pVO₂-Werte im Aficamten-Arm angewendet wurden. Wenn $\geq 10\%$ der Daten fehlen und/oder für $\geq 5\%$ der Patienten aufgrund von Gründen im Zusammenhang mit der Studienmedikation Daten fehlen, werden die fehlenden Daten in der primären Analyse anhand einer placebobasierten Imputation imputiert. Der Tipping-Point konnte identifiziert werden, wenn das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant war. Weitere Analysen Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der Auswirkungen von COVID-19 durchgeführt, indem die primäre Analyse wiederholt wurde, nachdem die CPET-Werte der Woche 24 für Patienten, die von der COVID-Pandemie betroffen waren, als fehlend festgelegt wurden. Eine weitere Sensitivitätsanalyse bestand darin, ein MMRM an die pVO₂-Werte zu Baseline und zu Woche 24 zu fitten. Das Modell umfasste die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvsiten, eine Stratifizierung nach Studienvsiten und eine numerische Kovariate, die für beide Behandlungsarme zu Beginn der Studie gleich 0 ist, für den Placebo-Arm in Woche 24 gleich 0 ist und für den Aficamten-Arm in Woche 24 gleich 1 war. Der primäre Vergleich des Behandlungseffekts erfolgte für die numerische Kovariate für Behandlungen, die der Behandlungsdifferenz in Woche 24 in einer Spezifikation entspricht, bei der es keine Behandlungsdifferenz zu Studienbeginn gibt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert (entspricht ITT-Population) • Gesamt: N = 282 • Aficamten: N = 142 • Placebo: N = 140 b) tatsächlich behandelt (entspricht SAF) • Gesamt: N = 282 • Aficamten: N = 142 • Placebo: N = 140 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt: • Gesamt: N = 282 • Aficamten: N = 142 • Placebo: N = 140
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Abbildung 4-55: <u>Aficamten-Arm:</u> • Randomisiert: N = 142 • Therapieabbrüche: n = 5 ○ Gründe: ▪ UE: n = 1 ▪ Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 2 ▪ Protokollabweichung: n = 2 • Vorzeitiger Studienabbruch: n = 3 ○ Gründe: ▪ Rücknahme der Einverständniserklärung durch Patienten: n = 2 ▪ Andere: n = 1 <u>Placebo-Arm:</u> • Randomisiert: N = 140 • Therapieabbrüche: n = 4 ○ Gründe: ▪ Entscheidung des Studienarztes: n = 1 ▪ UE: n = 2 ▪ Andere: n = 1 • Vorzeitiger Studienabbruch: n = 3 ○ Gründe: ▪ Entscheidung des Studienarztes: n = 2 ▪ UE: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie (First participant enrolled): 01.02.2022 Studienende (Last participant completed): 19.12.2023

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie SEQUOIA-HCM wurde planmäßig nach 24 Wochen Behandlung und 4 Wochen Nachbeobachtung beendet.
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Analysis of Covariance; BMI: Body-Mass-Index; CCB: Calciumkanal-Antagonist; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels; FAS: Full Analysis Set; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; ITT: Intention to treat; IWRS: Interaktiven Web-Response-System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; QD: einmal täglich; SAF: Safety-Analysis-Set; SAM: systolische anteriore Bewegung; SD: Standardabweichung; SRT: Septumreduktionstherapie; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Normgrenze		

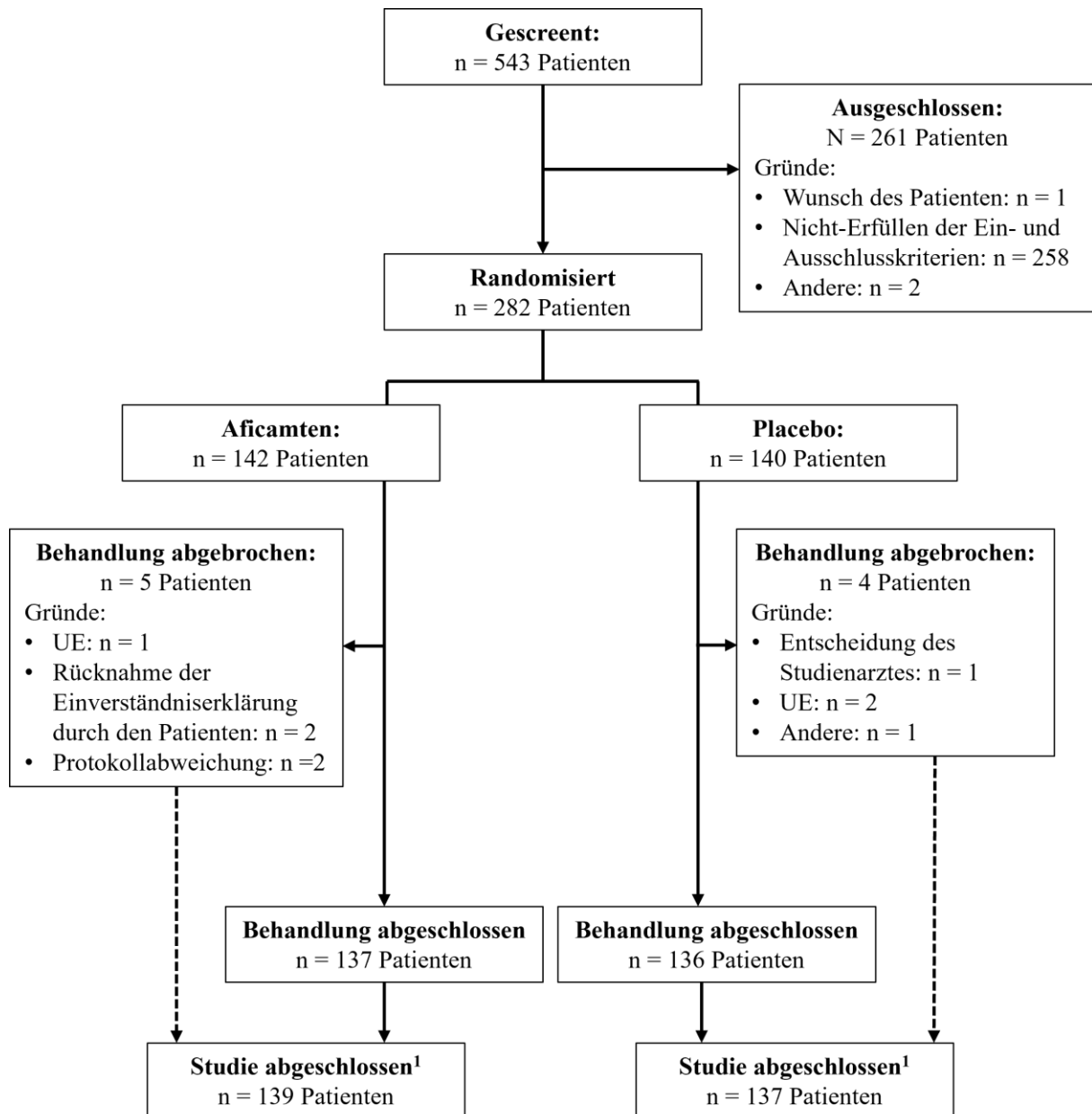


Abbildung 4-55: Flow-Chart der Studie SEQUOIA-HCM

1: Schließt Patienten ein, die die Behandlung abgebrochen haben, aber dennoch die Studie beendet haben.

UE: unerwünschtes Ereignis

Studie MAPLE-HCM

Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAPLE-HCM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie MAPLE-HCM ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, die das Ziel hatte, die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten im Vergleich zu dem Betablocker Metoprolol bei erwachsenen Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes zu untersuchen. Primäres Ziel: - Untersuchung des Effekts von Aficamten Im Vergleich zu Metoprolol auf die körperliche Belastungsfähigkeit bei Patienten mit symptomatischer HOCM Sekundäre Ziele: - Untersuchung des Effekts von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol auf - die NYHA-Funktionsklasse, - die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-CSS), - den strukturellen Umbau des Herzens (LAVI, LVMI), - die NT-proBNP-Werte, - den post-Valsalva LVOT-G und - die Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit symptomatischer HOCM
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich bei der MAPLE-HCM um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, globale Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Studienarme Aficamten und Metoprolol erfolgte im Verhältnis 1:1 und stratifiziert HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronische HOCM) und der Art des verwendeten Ergometers in der CPET (Fahrradergometer vs. Laufband).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusätzlich zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 23.08.2022 gab es 2 globale – und jeweils regionale Amendments –, deren Inhalte im Folgenden zusammengefasst werden: Protokoll-Amendment 14 (14.10.2022) - Falsch beschriftete Spaltenüberschriften in den Tabellen für die geplanten Dosis-Titrationsen wurden korrigiert Protokoll-Amendment 02 (07.02.2023) - Ein neuer Abschnitt (mit 4 neuen Tabellen) wurde hinzugefügt, in dem Szenarien für die Dosisreduktion von Metoprolol oder Placebo für Metoprolol beschrieben werden. - Es wurde ein neues Einschlusskriterium bezüglich des KCCQ-CSS hinzugefügt. Ab diesem Zeitpunkt wurden Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem KCCQ-CSS von ≥ 35 und ≤ 90 beim Screening eingeschlossen. • Das Einschlusskriterium zu vorhergesagten pVO₂ wurde von $< 80 \%$ auf $< 100 \%$ angepasst. • Es wurde neues Einschlusskriterium hinzugefügt, um Patienten mit HOCM, die zuvor Mavacamten eingenommen hatten, die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Es wurde eine Obergrenze für die Aufnahme dieser Patienten hinzugefügt (von ca. 10 %). • Das Ausschlusskriterium bezüglich einer geplanten, nicht verschiebbaren SRT wurde präzisiert. • Aktualisierung der Ausschlusskriterien, um Patienten, die mehr als 6 Monate vor dem Screening eine SRT hatten, die Teilnahme zu ermöglichen. Es wurde eine Obergrenze von ca. 10 % für diese Teilnehmer hinzugefügt. • Das Ausschlusskriterium bezüglich Vorhofflimmerns wurde präzisiert, um darauf hinzuweisen, dass Patienten, die mit Radiofrequenzablation behandelt worden waren und in den letzten 6 Monaten kein Wiederauftreten erlebten, in die Studie eingeschlossen werden konnten. • Es wurde ein Ausschlusskriterium hinzugefügt, um Patienten, die Mavacamten nicht vertragen hatten, auszuschließen. • Es wurde der Zeitrahmen für die Erfassung der vorherigen SoC-Therapie hinzugefügt. • Es wurden Kriterien für die geplanten Dosistitrationen bezüglich der Herzfrequenz und der LVEF hinzugefügt. Protokoll-Amendment 02 – China-spezifisch (13.07.2023) • Ji Xing (jetzt Corxel) wurde als lokaler Sponsor hinzugefügt; die Kontaktdaten für die Studie und den medizinischen Monitor wurden entsprechend aktualisiert. • Es wurde klargestellt, welche Vitalparameter verblindet werden müssen. • Die Definition des FAS wurde aktualisiert, um die Anforderung zu entfernen, dass die Patienten mindestens eine Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte nach Studienbeginn haben müssen. • Die Endpunkte für die Genotyp-Erfassung wurden aktualisiert • Ein Abschnitt über den Zugang zum Prüfpräparat nach Studienende wurde entfernt. • Es wurde ergänzt, dass die der CPET zur Feststellung der Eignung für die Studie innerhalb von 4 Wochen, jedoch nicht weniger als 1 Woche vor der Randomisierung durchgeführt werden muss. • Die Meldung von SUE wurde präzisiert. • Die Beschreibung der Blut- und/oder DNA-Analysemethoden für genetische Proben wurde aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Entnahme optionaler Proben für zukünftige Analysen wurde gestrichen. - Die optionale Substudie zur HCM-Erfahrung der Patienten wurde entfernt. Protokoll-Amendment 02 – EU-spezifisch (05.12.2023) - Es wurde ein Ausschlusskriterium hinzugefügt, um Teilnehmer mit bekannter klinisch signifikanter oder schwerer Laktoseintoleranz oder Überempfindlichkeit gegenüber Aficamten, Metoprololsuccinat oder einem der Hilfsstoffe in den Tabletten der Prüfpräparate (einschließlich Placebo) auszuschließen. - Eine Liste der Hilfsstoffe in Tabletten der Prüfpräparate wurde hinzugefügt. - Es wurden Leitlinien zur Wiederaufnahme SoC-Medikation hinzugefügt. - Es wurden Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten aktualisiert. - Es wurden Informationen zu Gründen für den Widerruf der Einwilligungserklärung durch Teilnehmer geändert. - Es wurde eine Beschreibung der Sicherheitsüberwachung für die Phase des SoC-Washouts hinzugefügt. - Es wurden weitere Informationen zum Datenschutz und zur Datensicherheit hinzugefügt. Protokoll-Amendment 03 (14.03.2024) - Generelles Update um Aktualisierungen des EU-spezifischen Amendments 02 einzupflegen - Die Verfahrensanweisungen im Schedule of Activities wurden präzisiert - Folgende Einschlusskriterien wurden aktualisiert: - Klarstellung, dass die Qualifikation bezüglich des BMI nur bei der Screening-Untersuchung erfolgte. - Entfernung der Untergrenze für den KCCQ-CSS (≥ 35). - Es wurde ein spezifischer Zeitpunkt für die Eignungsuntersuchung bezüglich der echokardiographischen Parameter hinzugefügt. - Es wurde ein neues Ausschlusskriterium hinzugefügt, um Teilnehmer mit einer dokumentierten Vorgeschichte von aktueller obstruktiver koronaren Herzerkrankung ($> 70\%$ Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder Myokardinfarkt (im Einklang mit der Studie SEQUOIA-HCM) auszuschließen. - Der Titrationsplan für Dosisreduktionen für Teilnehmer, die 200 mg Metoprolol oder Placebo für Metoprolol erhalten wurde angepasst. - Aktualisierung des Zeitrahmens für den CPET zur Eignungsprüfung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurde ergänzt, wann der nicht verblindete Echokardiologe oder nicht verblindete Beauftragte die Titrations-Vitalparameter und Echokardiogrammdaten eingibt • Abgrenzung der Vitalparameter und des Vitalparameter-Medical Monitors für die der Dosistitration, die nicht verblindet waren, um die Dosistitrationen zu ermöglichen. • Es wurde ergänzt, dass SUE, die als im Zusammenhang mit den Studienaktivitäten stehend bewertet wurden und während der Screening-Phase auftraten, als meldepflichtige SUE galten. • Es wurden Vorgehensweisen für Patienten hinzugefügt, die die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen und in der optionale Substudie zur HCM-Erfahrung fortfahren. • Es wurden Details zu Schwangerschaftstestverfahren hinzugefügt. Protokoll-Amendment 03 – China-spezifisch (15.04.2025) • Allgemeine Anpassung zur Vereinheitlichung mit dem EU-spezifischen Amendment 02 und 03
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen, sowie die Bereitschaft, an alle Studienaktivitäten teilzunehmen und vorgegebene Einschränkungen durch die Studie für die Studiendauer zu respektieren. 2. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und ≤ 85 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 3. BMI < 35 kg/m². Die Qualifikation bezüglich des BMI für die Studieneignung ist nur zum bei der ersten Screening-Visite notwendig 4. Diagnose einer HCM gemäß den folgenden Kriterien: a. Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie und einer nicht dilatierten linksventrikulären Kammer ohne andere Herzerkrankungen und b. Eine enddiastolische Wanddicke des linken Ventrikels, gemessen durch das Echokardiographie-Zentrallabor, von: i. ≥ 15 mm in einem oder mehreren Myokardsegmenten oder ii. ≥ 13 mm in einem oder mehreren Wandsegmenten und eine bekannte krankheitsverursachende Genmutation oder positive Familienanamnese für HCM 5. NYHA-Funktionsklasse II oder III bei der zweiten Screening-Visite 6. Ein KCCQ-CSS Score von ≤ 90 bei der zweiten Screening-Visite 7. Ein geeignetes akustisches Fenster für die Echokardiographie bei der zweiten Screening-Visite 8. Ein Echokardiogramm während des Screenings mit folgenden durch das Echokardiographie-Zentrallabor bestimmten Parametern:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Ein LVOT-G in Ruhe von ≥ 30 mmHg und/oder einen post-Valsalva LVOT-G-Wert von ≥ 50 mmHg während des Screenings UND b. Eine LVEF ≥ 60 % beim Screening 9. Ein vorhergesagtes Atemgasverhältnis $\geq 1,05$ und eine vorhergesagte $pVO_2 \leq 90$ % des Sollwerts beim Screening-CPET gemäß dem CPET-Zentrallabor. 10. Hämoglobin ≥ 10 g/dl beim Screening. 11. Männliche Patienten sind zur Teilnahme berechtigt, wenn sie folgenden Bedingungen zustimmen: a. Verzicht auf eine Samenspende während der Studie und mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation UND b. während der Studie und 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation entweder: i. Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr als ihren bevorzugten und üblichen Lebensstil (langfristige und dauerhafte Enthaltensamkeit) und die schriftliche Verpflichtung, enthaltsam zu bleiben. ODER ii. Sie müssen sich bereit erklären, ein Kondom zu verwenden, wenn ihre Partnerin eine Frau im gebärfähigen Alter ist. Ihre Partnerin muss eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls). 12. Eine Patientin ist zur Teilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger ist, nicht stillt oder eine Eizellspende plant und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: a. Sie ist keine Frau im gebärfähigen Alter (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls) ODER b. Sie ist eine Frau im gebärfähigen Alter, verzichtet auf Eizellspenden während der Studie und mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und verwendet eine hochwirksame Verhütungsmethode (entsprechend Appendix 3 des Studienprotokolls), während der Studie und mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Ein Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen Schwangerschaftstest (Urin- bzw. Serum-Probe entsprechend der lokalen Bestimmungen) an Tag 1 der Studie vor der ersten Dosis der Studienmedikation aufweisen. <u>Hinweis:</u> Der Studienarzt ist dafür verantwortlich, die Krankengeschichte, die Menstruationsgeschichte und die jüngste sexuelle Aktivität zu überprüfen, um das Risiko zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verringern, eine Frau mit einer frühen, unentdeckten Schwangerschaft in die Studie einzuschließen. 13. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen im gebärfähigen Alter sollte den Leitlinien in Appendix 3 des Studienprotokolls und den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien entsprechen. 14. Generelle Einverständnis, alle Aktivitäten des Screenings zu absolvieren 15. Patienten, die zuvor bereits Mavacamten erhalten hatten durften an der Studie teilnehmen, mussten es jedoch bereits 8 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt haben. Ihre Teilnahme mussten zudem vor dem Einschluss in die Studie durch den Medical Monitor freigegeben werden. Es galt eine Obergrenze an Patienten mit Mavacamten-Vortherapie (ca. 10 %) Ausschlusskriterien: 1. Eine andere medizinische Indikation als HOCM für entweder einen Betablocker oder einen CCB, die das Absetzen dieser Medikamente unmöglich macht. 2. Eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Betablocker in der medizinischen Vorgeschichte 3. Einen systolischen Blutdruck in Ruhe von > 160 mmHg beim Screening 4. Eine Herzfrequenz in Ruhe von > 100 bpm beim Screening 5. Signifikante Herzklappenerkrankung a. Moderat bis schwere Aortenklappenstenose oder fixe subaortale Obstruktion b. Mitralklappeninsuffizienz, die nicht auf eine systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe zurückzuführen ist (nach Einschätzung des Studienarztes) 6. Bekannte oder vermutete infiltrative, genetische oder Speichererkrankung, die eine Herzhypertrophie verursacht, die einer HOCM ähnelt (z. B. Noonan-Syndrom, Morbus Fabry, Amyloidose). 7. Vorherige Behandlung mit kardiotoxischen Wirkstoffen wie Doxorubicin oder ähnlichen Substanzen in den 10 Jahren vor dem Screening 8. Medizinische Vorgeschichte einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (LVEF < 45 %) oder einer Stresskardiomyopathie zu irgendeinem Zeitpunkt während des klinischen Verlaufs der Erkrankung. 9. Vorliegen einer vom Studienarzt als Risiko für die Sicherheit des Patienten eingestuftes EKG-Anomalie (z. B. ein Atrioventrikulärer Block 2ten Grades). 10. Unfähigkeit, auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer zu trainieren (z. B. orthopädische Einschränkungen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Dokumentierte Raumluft-Sauerstoffsättigung < 90 % bei der Voruntersuchung. 12. Planung einer SRT, die nicht bis nach Ablauf der Studienphase verschoben werden kann. 13. Vorbehandlung mit einer SRT (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. Patienten, die eine SRT länger als 6 Monate vor dem Screening hatten, waren bis zu einer Obergrenze von ca. 10 % zugelassen. 14. Vorgeschichte mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Vorhofflimmern mit Radiofrequenzablation ohne einem Wiederauftreten innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening war zulässig. 15. Momentane oder kürzliche (< 4 Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung) Therapie mit Disopyramid 16. Medizinische Vorgeschichte von Synkopen, symptomatischer ventrikulärer Arrhythmie oder anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie bei körperlicher Belastung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 17. Implantation eines ICD innerhalb von 3 Monaten vor der Voruntersuchung oder eine geplante ICD-Implantation während der Studie. 18. Vorgeschichte einer angemessenen ICD-Entladung aufgrund einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. 19. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² entsprechend der modifizierten „Modification of Diet in Renal Disease“-Gleichung beim Screening 20. Leberfunktionsstörung definiert durch ein Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ oder Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase $\geq 3 \times \text{ULN}$ beim Screening. Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom und Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ aufgrund einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne sonstige Leberfunktionsstörung sind zur Studie zugelassen. 21. Empfänger einer größeren Organtransplantation (z. B. Herz, Lunge, Leber, Knochenmark, Niere) oder eine anstehende Transplantation innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung. 22. Medizinische Vorgeschichte oder Nachweis einer anderen klinisch signifikanten Erkrankung, Malignität, aktiven Infektion, oder anderen Erkrankung, die nach Ansicht des Studienarztes oder des Medical Monitors ein Risiko für die Patientensicherheit darstellen oder die Auswertung, Studienaktivitäten oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würde. 23. Derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät oder Erhalt eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfpräparats oder Prüfgeräts < 1 Monat (oder 5 Halbwertszeiten für Medikamente, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Andere Studienteilnahmen während der Teilnahme an dieser Studie sind nicht zulässig. Untersuchungen für die Aufnahme in die offene Verlängerungsstudie CY 6022 sind bei der Studienendvisite zulässig. 24. Vorherige Therapie mit Aficamten oder vorherige Unverträglichkeit auf Mavacamten (entspricht reduzierter LVEF, die ein permanentes Absetzen der Therapie mit Mavacamten bedingt hat). 25. Bekannter klinisch signifikante oder schwere Laktoseintoleranz oder Überempfindlichkeit gegenüber Aficamten, Metoprolol-succinat oder einem der Hilfsstoffe in den Tabletten der Prüfpräparate (einschließlich Placebo). 26. Dokumentierte Vorgeschichte von aktueller obstruktiver koronaren Herzerkrankung (> 70 % Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder Myokardinfarkt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie MAPLE-HCM ist eine multizentrische globale Studie, die in 59 Studienzentren in Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, den Niederlande, Spanien, Ungarn, den USA und im Vereinigtes Königreich durchgeführt wurde.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Aficamten-Arm:</u> Aficamten Filmtabletten 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg QD oral als Filmtablette + Placebo für Metoprololsuccinat <u>Metoprolol-Arm:</u> Metoprololsuccinat 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg QD oral + Placebo für Aficamten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Effekt von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol auf die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, erhoben als pVO₂ von der Baseline bis zu Woche 24. pVO₂ wurde im Rahmen der CEPT während des Screenings und in Woche 24 erhoben. Sekundäre Endpunkte - Effekt von Aficamten im Vergleich zu Metoprolol auf: - die NYHA-Funktionsklasse, erhoben als der Anteil an Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse in Woche 24 im Vergleich zur Baseline erreicht haben,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- den Gesundheitsstatus des Patienten, gemessen als die Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline, - die strukturellen Umbauprozesse des Myokards, gemessen anhand der Veränderung des LVMI und LAVI zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline, - die NT-proBNP-Werte zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - die Veränderung des post-Valsalva LVOT-G zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline Sicherheitsendpunkte: - Inzidenz an berichteten wesentlichen kardiovaskulären UE (kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung) - Inzidenz von UE - Inzidenz von LVEF < 50 % Weitere <u>explorativ</u> erhobene und im Dossier dargestellte Endpunkte werden im Hauptteil des Dossiers beschrieben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Studienbeginn der MAPLE-HCM war im Juni 2023. Folgende Änderungen in den Zielkriterien wurden nach Randomisierung entsprechend der Protokoll-Amendments vorgenommen: Protokoll-Amendment 02 – China-spezifisch (13.07.2023) - Die Definition des FAS wurde aktualisiert, um die Anforderung zu entfernen, dass die Patienten mindestens eine Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte nach Studienbeginn haben müssen. - Die Endpunkte für die Genotyp-Erfassung wurden aktualisiert - Die Meldung von SUE wurde präzisiert.
7	Fallzahl	<u>Geplante Rekrutierungszahl:</u> 170 Patienten (85 Patienten im Aficamten-Arm, 85 Patienten im Placebo-Arm) <u>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten:</u> 175 Nach der Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 88 Patienten Aficamten und 87 Patienten erhielten Metoprolol.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Bestimmung der Fallzahl wurden folgende Annahmen getroffen und Einschränkungen vorgesehen: - Eine Differenz bezüglich der Veränderung des pVO₂ gegenüber dem Ausgangswert von 2,0 ml/kg/min für den Vergleich von Aficamten mit Metoprolol mit einer Standardabweichung von 3,0 ml/kg/min 10 % der Patienten, bei denen die Daten für die Veränderung gegenüber den Ausgangswerten des primären Endpunkts fehlen. Eine Stichprobengröße von 170 Patienten bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 (etwa 85 randomisiert auf Aficamten und 85 Patienten randomisiert auf Metoprolol) bietet eine Aussagekraft von mehr als 90 %, um die Differenz in der pVO₂-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung in Woche 24 im Vergleich zur Baseline mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,05 zu bestimmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Die Studie konnte zu jedem Zeitpunkt aus jeglichen Gründen im Ermessen von Cytokinetics vorzeitig abgebrochen werden. Gründe für eine frühzeitige Beendigung umfassten (nicht abschließend): • Versagen eines Studienarztes, dem Protokoll, den Anforderungen der Ethikkommission oder den lokalen regulatorischen Behörden, den Prozessen von Cytokinetics oder den Leitlinien der guten klinischen Praxis zu entsprechen • Inadäquate Rekrutierungen von Patienten durch den Studienarzt • Einstellung der Entwicklung von Aficamten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte doppelblind in die zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und des HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronisch).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Alle geeigneten Patienten wurden zentral mittels IWRS entweder der Studienintervention Aficamten oder Metoprolol randomisiert zugewiesen. Vor Studienbeginn erhielt jedes Studienzentrum die Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IWRS. Die Studienmedikation wurde an im Schedule of Activities (SoA) zusammengefassten Studienbesuchen ausgegeben. Zurückgegebene Studienmedikation wurde nicht erneut an die Patienten ausgegeben. Patienten, die auf Metoprolol randomisiert wurden, erhielten während der gesamten Studie Metoprolol und führten alle Protokollaktivitäten durch, um die Verblindung hinsichtlich der Zuordnung zur Behandlungsgruppe und der Dosis der Studienmedikation zu gewährleisten. Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse die Verblindung des Prüfarztes und des Studienkoordinators gefährden konnte, wurden die Echokardiogramme von speziell dafür vorgesehenen Mitarbeitern, die den TTE-Ergebnissen gegenüber nicht verblindet sein mussten, durchgeführt und ausgewertet. Diese designierten Mitarbeiter waren selbst jedoch gegenüber der Studienmedikation verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS. Die Patienten wurden doppelblind anhand der Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Studienärzte waren verblindet. c) Studienärzte und Studienkoordinatoren waren verblindet. Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse die Verblindung des Prüfarztes und des Studienkoordinators gefährden konnte, wurden die Echokardiogramme von speziell dafür vorgesehenen, nicht verblindeten Mitarbeitern durchgeführt und ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate sowohl für Aficamten als auch das Placebo für Aficamten (für Patienten im Metoprolol-Arm) waren von identischem Aussehen. Ebenso war das Placebo für Metoprolol (für Patienten im Aficamten-Arm) von identischem Aussehen (inklusive Verblisterung und Markierung für Verwendung in einer klinischen Studie) wie das kommerziell bezogene Metoprolol für den Metoprolol-Arm. Um auch bei Dosisanpassungen von Aficamten eine Verblindung aufrecht zu erhalten, nahmen alle Patienten, täglich vier Tabletten ein. Die Koordinierung der jeweiligen Dosierung und Abgabe von entsprechend zusammengestellten Blistern wurde über das IWRS vorgenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen ITT-Population Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm. Safety-Population Das SAF umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum-Intervention bzw. Placebo) erhalten haben. Stratifizierungsfaktoren Die folgenden Stratifizierungsfaktoren wurden in der Studie MAPLE-HCM für die Analysen verwendet: • CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer) • HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronisch) Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie MAPLE-HCM war die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, gemessen als pVO₂ in Woche 24 im Vergleich zur Baseline. pVO₂

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde im Rahmen der CEPT während des Screenings (zweite Screeningvisite) und in Woche 24 erhoben. Der Endpunkt wurde als kontinuierliche Analyse mittels einer ANCOVA ausgewertet. Das ANCOVA-Modell enthielt als Kovariaten die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, den Baseline-Wert und das Körpergewicht. Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. Für das Imputationsmodell wurden die Behandlung, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, Geschlecht, Alter, den Baseline-Werte, Hämoglobin, Körpergewicht, KCCQ-CSS und NYHA-Funktionsklasse, sowie die letzten verfügbaren Werte nach Randomisierung von NYHA-Funktionsklasse und LVOT (in Ruhe und post-Valsalva) verwendet. Es wurden 100 Datensätze generiert. Die Ergebnisse der daraus resultierenden ANCOVA-Analysen wurden mit Rubin's Rule kombiniert. Sekundäre Endpunkte <i>MMRM-Analysen</i> • Veränderung des KCCQ-CSS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Veränderungen des post-Valsalva LVOT-G in Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Veränderung des LVMI in Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Veränderung des LAVI in Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Veränderung der NT-proBNP-Werte in Woche 24 im Vergleich zur Baseline Die Modelle für die Analysen umfassten als Faktoren den jeweiligen Baseline-Wert, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Studienvisite, die Behandlungsgruppe, eine Behandlung*-Studienvisite-Interaktion und eine Baseline-Wert*Studienvisite-Interaktion. Als Kovarianzstruktur wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. <i>Binäre Analysen</i> • Anteil an Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Funktionsklasse in Woche 24 erreicht haben. Der Vergleich der Anteile an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte auf Basis eines CMH-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Das OR wurde stratifiziert mittels Mantel-Haenszel-Verfahren bestimmt. Der p-Wert korrespondierend zum OR und die Konfidenzintervalle wurden mittels exakter Methode berechnet. Fehlende Werte zu Woche 24 für die binären Endpunkte wurden, falls verfügbar, durch den Wert von Woche 20 imputiert. Andernfalls wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder imputiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte, die in der Studie MAPLE-HCM als sekundäre Zielkriterien präspezifiziert waren, wurden rein deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für folgende Subgruppen wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte durchgeführt: • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Altersgruppe (< 65 vs. ≥65 Jahre) • BMI zu Baseline (< 30 vs. ≥ 30) • NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III) • KCCQ-CSS zu Baseline (≤ Median vs. > Median) • LVEF zu Baseline (≤ Median vs. > Median) • NT-proBNP zu Baseline (≤ Median vs. > Median) • CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer) • HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronisch) • LVOT-G in Ruhe zu Baseline (≤ Median vs. > Median) • Mutationsstatus der Sarkomer-Gene (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. unklare Signifikanz oder negativ) Die Subgruppenanalysen wurden unter Einbeziehung des Subgruppeneffekts und einer Subgruppen*Behandlung-Interaktion in das ANCOVA Modell ausgewertet. Die Subgruppenanalyse wurde basierend auf dem imputierten Datensatz, der mittels multipler Imputation für den primären Endpunkt generiert wurde, durchgeführt. Für die binären Endpunkte wurde die Subgruppenanalysen durchgeführt, indem der CMH-Test ohne Stratifizierung für die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wiederholt wurde. Die Subgruppenanalyse nach ethnischer Abstammung wurde durchgeführt, wobei die ethnische Zugehörigkeit in die Kategorien „weiß“, „asiatisch“ und „sonstige“ unterteilt wurde. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden nur deskriptive Statistiken für den primären Endpunkt erstellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	a) Randomisiert (entspricht ITT-Population) • Gesamt: N = 175 • Aficamten: N = 88 • Metoprolol: N = 87 b) tatsächlich behandelt (entspricht SAF) • Gesamt: N = 175 • Aficamten: N = 88 • Metoprolol: N = 87 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt: • Gesamt: N = 175 • Aficamten: N = 88

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Metoprolol: N = 87
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert (entspricht ITT-Population) - Gesamt: N = 175 - Aficamten: N = 88 - Metoprolol: N = 87 b) tatsächlich behandelt (entspricht SAF) - Gesamt: N = 175 - Aficamten: N = 88 - Metoprolol: N = 87 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt: - Gesamt: N = 175 - Aficamten: N = 88 - Metoprolol: N = 87
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Abbildung 4-56: <u>Aficamten-Arm:</u> - Randomisiert: N = 88 - Therapieabbrüche: n = 1 - Gründe: - Tod: n = 1 <u>Metoprolol-Arm:</u> - Randomisiert: N = 87 - Therapieabbrüche: n = 3 - Gründe: - UE: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie (First participant enrolled): 23.06.2023 Studienende (Last participant completed): 28.03.2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MAPLE-HCM wurde planmäßig nach 24 Wochen Behandlung und 4 Wochen Nachbeobachtung beendet.
a: nach CONSORT 2010. ANCOVA: Analysis of Covariance; BMI: Body-Mass-Index; CCB: Calciumkanal-Antagonist; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; CSS: Clinical Summary Score; EKG: Elektrokardiogramm; EU: Europäische Union; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; IWRS: Interaktiven Web-Response-System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; QD: einmal täglich; SoC: Standard of Care; SRT:		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Septumreduktionstherapie; SUE: schwerwiegendes UE; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Normgrenze		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

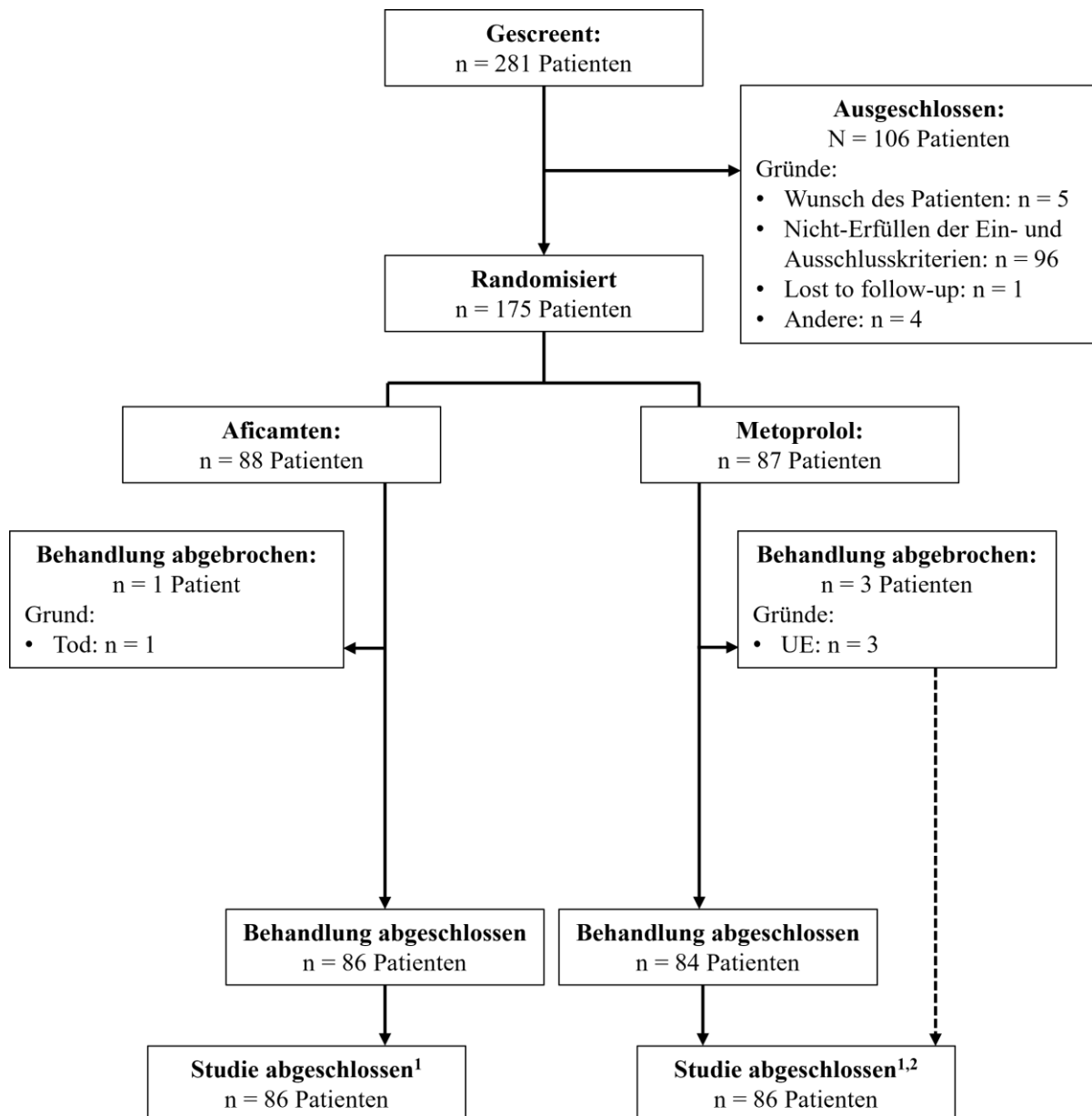


Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie MAPLE-HCM

1: Schließt Patienten ein, die die Behandlung abgebrochen haben, aber dennoch die Studie beendet haben.

2: Ein Patient erhielt die Kategorie „Studie vorzeitig abgebrochen“ aufgrund von einem UE.

Der Patient hatte die Studienbehandlung (Metoprolol) in Woche 16 abgebrochen, verblieb aber in der Studie und absolvierte die Studienaktivitäten bis Woche 24.

Studie EXPLORER-HCM

Die folgende Beschreibung der Studie EXPLORER-HCM wurde dem Modul 4 des Nutzen-dossiers von Mavacamten entnommen [5].

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-HCM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie EXPLORER-HCM war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten mit Placebo hinsichtlich des klinischen Ansprechens bestehend aus der körperlichen Leistungsfähigkeit und klinischen Symptomen bei Patient:innen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III). Die Hypothese war, dass die Behandlung mit Mavacamten der Behandlung mit Placebo bei Patient:innen mit HOCM der NYHA-Klasse II–III hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und klinischer Symptome entsprechend dem definierten primären Endpunkt überlegen ist. Die sekundären Ziele der Studie waren wie folgt definiert. • Vergleich der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten vs. Placebo auf die Symptomatik und die LVOT-Obstruktion gemessen mittels Doppler-Echokardiographie • Vergleich der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten vs. Placebo auf die körperliche Leistungsfähigkeit, klinischen Symptome und die durch Patient:innen berichteten Endpunkte (<i>Patient-Reported Outcomes</i>, PRO) • Bewertung der Verträglichkeit von Mavacamten • Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mavacamten Das explorative Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten auf die LVOT-Obstruktion, krankheitsbezogene Biomarker, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsleistung (gemessen durch PRO), Herzrhythmusmuster (gemessen mittels EKG), funktionellen Kapazität (gemessen mittels Accelerometer) und auf die Risiken für einen plötzlich auftretenden Herzstillstand (bewertet durch ein Risikovorhersagemodell für die HCM) Das Ziel der CMR-Substudie war die Bewertung der Wirksamkeit von Mavacamten auf die Herzmasse und Herzstruktur gemessen durch eine kardiale Magnetresonanztomographie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	EXPLORER-HCM ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, international durchgeführte Phase-3-Studie mit Parallel-Gruppen-Design zur Untersuchung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	Verträglichkeit und Wirksamkeit von Mavacamten im Vergleich zu Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), der begleitenden Betablocker-Therapie (ja vs. nein), des verwendeten Ergometers (Laufband vs. Fahrradergometer) und der Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein) in zwei Behandlungsarme (Mavacamten vs. Placebo) im Verhältnis 1:1. Die Studie bestand aus 3 Phasen: • Screeningphase (Tag -35 bis Tag 1) • Behandlungsphase (Tag 1, Tag der Randomisierung) bis Woche 30 (EOT) • Nachbeobachtungsphase (Woche 30 (EOT) bis Woche 38, (EOS)). Die Patientengruppen wurden zu Studienbeginn und anschließend alle 2-4 Wochen bis hin zur 30. Woche sowie nach der 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase untersucht (inkl. einem Anruf zu Woche 34).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 5 Änderungen zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 14.07.2017. Die ersten drei Änderungen erfolgten vor Studienbeginn und beinhalteten Rückmeldungen der FDA. Das Screening und der Einschluss der Patient:innen begann unter Amendment 3 vom 21.03.2018. Der erste Patient wurde am 30.06.2018 gescreent. Amendment 1 (09.08.2017) • Die Studienziele wurden neu formuliert, um die Konsistenz und Gleichheit der Ziele zu gewährleisten • Die geplante Kaplan-Meier-Analyse für Verträglichkeitsendpunkte wurde durch eine gebräuchlichere Inzidenzanalyse ersetzt, da die Studie nicht für eine Kaplan-Meier-Analyse gepowert war. • Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrradergometer) wurde als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung hinzugefügt. • Lungenerkrankungen, welche die Belastungskapazität oder die systemische arterielle Sauerstoffsättigung begrenzen, wurden als Ausschlusskriterium hinzugefügt, um Patient:innen auszuschließen, deren Belastungskapazität durch eine Lungenerkrankung und nicht durch eine HCM begrenzt wurde. • Kardiovaskulärer Tod, behandlungsbedürftiges Vorhofflimmern, Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen, Herzinsuffizienz (die einer Medikation bedarf), Synkopen und Schlaganfall werden als Verträglichkeitsendpunkte bewertet. • Entfernung der Nennung einer separaten Probenentnahme für Cytochrom P450 (CYP)2C19, da CYP2C19 im pharmakogenetischen Screening beinhaltet ist. • Zusätzliche Durchführung von Schwangerschaftstest an Visiten zu Woche 16 und Woche 20 Amendment 2 (25.01.2018)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Behandlungszeitraum wurde von 24 Wochen auf 30 Wochen verlängert und alle Endpunkte wurden daran angepasst. • Weitere Möglichkeit zur Dosisanpassung (Erhöhung, Erniedrigung, keine Veränderung) wurde in Woche 14 hinzugefügt (basierend auf den Messungen in Woche 12). • Der primäre Endpunkt wurde modifiziert, sodass einer Veränderung der NYHA-Klasse Rechnung getragen wird: ○ i) Eine Verbesserung von $\geq 1,5$ ml/kg/min der pVO₂; gemessen mittels CPET und ii) eine Reduktion von ≥ 1 NYHA-Klasse nach 30 Wochen Behandlung • Der PGI-S, PGI-C und der <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem</i> (WPAI-SHP) Fragebogen wurden als explorative Endpunkte hinzugefügt, wobei der <i>Canadian Cardiovascular Society Chest Pain Grade Scale</i> entfernt wurde. • Zusätzliche Verträglichkeitsendpunkte wurden spezifiziert • Eine CMR-Substudie für 60-80 Patient:innen, die eine spezielle Einwilligungserklärung abgaben, keinen ICD, Schrittmacher oder ein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Screening hatten, wurde hinzugefügt. Die primären, sekundären und explorativen Endpunkte der Substudie wurden definiert. Neben den übergeordneten Studien-Erhebungen, wurden die Patient:innen der CMR-Substudie an Tag 1 und Woche 30 mittels CMR untersucht. • Ein Kriterium zur Unterbrechung der Studienmedikation wurde hinzugefügt: Wenn das QTcF bei > 500 ms zu einem beliebigen Zeitpunkt lag, wurde die Therapie abgebrochen und ein EKG wurde 2 Wochen später durchgeführt. EKG-basierte Kriterien für eine Fortsetzung der Studie bzw. für einen Studienabbruch wurden spezifiziert. • Klarstellung, dass Blutprobenentnahme zur Analyse explorativer, zirkulierender Biomarker an Tag 1 und Woche 30 gesammelt werden müssen. • Lungenfunktionstest (Spirometrie) vor dem CPET wurde entfernt. Amendment 3 (21.03.2018) Nach den folgenden Änderungen des Studienprotokolls wurde das Screening und die Studie begonnen: • Studienpersonal, welches die Sonographie durchführt, durfte für die TTE-Ergebnisse unverblindet sein (d. h. die Messung der LVEF), während das andere Studienpersonal verblindet war, damit die Prüfarzt:innen sofort bei einer LVEF ≤ 30 % informiert werden konnten. • Ausschlusskriterien, die die Verwendung von Betablockern in Kombination mit Verapamil oder in Kombination mit Diltiazem verbieten, wurden hinzugefügt. • Die Anforderungen für EKG-Triplikate und EKGs nach Einnahme der Studienmedikation wurden aus dem Studienplan entfernt. • Pharmakokinetische Untersuchungen zur Dosisreduktion in der 8. Woche wurden hinzugefügt und pharmakokinetische Untersuchungen an Tag 1 wurden aus dem Studienplan entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• LVEF $\leq 30\%$ wurde als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (AESI) hinzugefügt; erfordert Meldung an den Sponsor innerhalb von 24 h. • LVEF-Messungen wurden hinzugefügt, damit die Prüf:ärzt:innen sofort bei einem LVEF $\leq 30\%$ informiert werden konnten. • Ungeplante „Scheinvisiten“ für Placebo-Patienten:innen wurden hinzugefügt, um die Studienverblindung aufrechtzuerhalten. Amendment 4 (13.11.2018) Das Studienprotokoll wurde nach Studienbeginn, aber vor Studienentblindung angepasst: • Nach FDA-Rückmeldung bezüglich des primären Endpunkts (09.04.2018) wurde eine zweite Definition des klinischen Ansprechens für den primären Endpunkt hinzugefügt und aktualisiert: ○ Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels CPET und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline oder ○ Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Die Screeningphase wurde von 28 Tage auf 35 Tage verlängert, um potenziell notwendige Testwiederholungen durchführen zu können. Anforderungen für die Testwiederholungen wurden hinzugefügt. • Eine Liste für angemessene kontrazeptive Methoden, basierend auf der <i>Clinical Trial Facilitation Group</i> Leitlinie, wurde für Frauen im gebärfähigen Alter hinzugefügt. Der Warnhinweis, dass Mavacamten möglicherweise die Effektivität der hormonellen Kontrazeptiva reduziert, wurde, basierend auf der MYK-461-010-Studie, entfernt. • Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, so dass Patient:innen mit einem Herzschrittmacher zu Behandlung von Tachykardien in der Vorgeschichte und Impulsgenerator-Wechseln während der Studie erlaubt waren. • Zulässige QTcF-Intervalle zum Zeitpunkt des Screenings wurden von > 480 ms auf > 500 ms erhöht. • Kriterien für eine temporäre Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund von QTcF wurden modifiziert, um die QRS-Länge und Veränderung des QTcF-Werts im Vergleich zu Baseline miteinzubeziehen. Diese Kriterien entsprachen mehr den erwarteten QT-Intervall-Varianzen und den prävalenten Reizleitungsstörungen bei HCM-Patient:innen. • Die Hautpflaster für das kardiale Monitoring (SEEQ) waren beim Hersteller nicht mehr verfügbar, sodass auf ein kontinuierliches Herzmonitoring (Holter) umgestellt werden musste. Amendment 5 (04.10.2019) Das Studienprotokoll wurde nach Studienbeginn, aber vor Studienentblindung angepasst:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auf Empfehlung der FDA (09.08.2019) wurde der KCCQ von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt geändert, • Der sekundäre Endpunkt für die NYHA-Klasse wurde von einem kontinuierlichen zu einem kategorischen Endpunkt geändert, da dieses Vorgehen für eine nichtkontinuierliche Variabel geeigneter ist. • Die Endpunkte für den Anteil der Patient:innen mit einem LVOT-Spitzengradienten nach Belastung < 50 mmHg zu Woche 30 und den Anteil der Patient:innen mit einem LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 wurden von einem sekundären zu einem explorativen Endpunkt geändert. • Veränderung zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline im Risikovorhersagemodell für HCM und Veränderungen zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline im kardialen Troponin I Level (cTN-I) wurden als explorativen Endpunkte hinzugefügt. Länder-spezifische Amendments Nach Amendment 4, wurden Länder-spezifische Änderungen des Studienprotokolls bezüglich der Anforderungen an die Kontrazeptiva, Schwangerschaft und die <i>Washout</i> Zeit der Studienmedikation an die Behörden in Frankreich und Deutschland gesendet. Frankreich-spezifische Änderungen Amendment 4.1F (03.01.2019) • Die Länge der Kontrazeption nach der letzten Studiendosis wurde von 3 Monate auf 5 Monate erhöht, um potenziell längere Halbwertszeiten von Mavacamten in <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19-Genotypisierung) Patient:innen zu berücksichtigen. • Schwangerschaftstests mittels Urinalysen für Frauen im gebärfähigen Alter wurden zu Woche 14 hinzugefügt. Amendment 5.1F (18.11.2019) Das Frankreich-spezifische Protokoll wurde erneut geändert, um die in Amendment 5 beschriebenen Änderungen miteinzubeziehen. Deutschland-spezifische Änderungen Amendment 4.1G (03.01.2019) • Die Länge der Kontrazeption nach der letzten Studiendosis wurde von 3 Monate auf 5 Monate erhöht, um potenziell längere Halbwertszeiten von Mavacamten in <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19 Genotypisierung) Patientinnen zu berücksichtigen. • Die Nachbeobachtungsphase für Patient:innen, die die Behandlung der EXPLORER Studie beendet haben und nicht geeignet waren um an der MYK-461-007 (MAVA-LTE) Studie teilzunehmen oder nicht teilnehmen wollten, wurde von 8 Wochen auf 20 Wochen verlängert. Hierbei sollte die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vollständige Elimination von Mavacamten (d. h. 5 x Halbwertszeit), insbesondere bei <i>poor metabolizer</i> (laut CYP2C19 Genotypisierung) Patient:innen sichergestellt werden. Amendment 5.1G (02.01.2020) Das Deutschland-spezifische Protokoll wurde erneut geändert, um die in Amendment 5 beschriebenen Änderungen miteinzubeziehen. Zusätzlich wurde die CYP2C19-Genotypisierung von in Deutschland eingeschlossenen Patient:innen abgeschlossen, wobei keine Patient:innen als „langsame Metabolisierer“ identifiziert werden konnten. Basierend auf einer Mavacamten Halbwertszeit von Patient:innen mit einem CYP2C19-Genotyp, die „normale Metabolisierer“ sind (6–9 Tage), wurde die Nachbeobachtungsphase wieder auf 8 Wochen festgelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Sämtliche der nachfolgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: 1. Fähigkeit und Bereitschaft der Patient:innen, sich an die Studienabläufe zu halten, die Risiken der Studie zu kennen und eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen 2. Mindestens 18 Jahre alt in der Screeningphase 3. Körpergewicht > 45 kg in der Screeningphase 4. Adäquate Schallfenster für eine TTE 5. Diagnose einer HOCM gemäß den geltenden ACC/AHA und ESC-Leitlinien, d. h. die Erfüllung der nachfolgenden Kriterien: a. unerklärte LV-Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen (z. B. Hypertonie, Aortenklappenstenose) und systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen LV Wanddicke ≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese), interpretiert durch das zentrale Echokardiographie-Labor b. LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg während der Screeningphase, bestimmt durch eine Echokardiographie im Ruhezustand, nach Valsalva-Manöver, oder nach körperlicher Belastung (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor). 6. Mittels TTE im Ruhezustand in der Screeningphasedokumentierte LVEF ≥ 55 % (Echokardiographie-Zentrallabor). 7. LVOT-Gradient unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg bei TTE zum Screening (zentrales Echokardiographie-Labor) 8. Symptome der NYHA-Klasse II oder III in der Screeningphase. 9. Sauerstoffsättigung im Ruhezustand ≥ 90 % in der Screeningphase 10. Fähigkeit, die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung im aufrechten Zustand durchzuführen sowie das Vorhandensein eines respiratorischen Quotienten (RER) $\geq 1,0$ in der Screeningphase; Lag der RER zwischen 0,91-1,0, können die Patient:innen nur eingeschlossen werden, wenn sie laut

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zentralem CPET-Labor die maximale individuelle Belastung erreicht haben (die einzigen erlaubten Gründe für eine nicht ausbelastete Durchführung des Tests sind a. ein Absinken des systolischen Blutdrucks oder b. eine schwere Angina laut CPET Labor Handbuch 11. Frauen dürfen nicht schwanger sein oder stillen und, falls sexuell aktiv, müssen sie eine der nachfolgenden Empfängnisverhütungsmethoden ab dem Screeningtag bis 3 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparates verwenden: a. Kombinierte (Estrogen- und Gestagen-enhaltende) hormonelle Kontrazeptiva zur Ovulationshemmung oder nur Gestagen- enthaltende Kontrazeptiva zur Ovulationshemmung, die oral, implantiert oder injiziert werden können. b. Intrauterinpessare c. Intrauterines System d. Bilateraler Eileiterverschluss e. Frauen, die seit 6 Monate chirurgisch steril oder 1 Jahr postmenopausal sind. Permanente Sterilisation beinhaltet eine Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie, bilaterale Salpingektomie und/ oder ein bilateraler Eileiterverschluss mindestens 6 Monate vor dem Screening. Frauen sind postmenopausal, wenn sie für mindestens 1 Jahr oder länger nach Einstellung aller hormonellen Behandlungen eine ausbleibende Regelblutung aufweisen und das Follikel- stimulierende Hormonlevel im postmenopausalen Referenzbereich liegt. Männer müssen ebenfalls eine Empfängnisverhütung verwenden (z. B. Kondome oder Vasektomie). Ausschlusskriterien Patient:innen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Vorausgegangene Teilnahme an einer klinischen Studie mit Mavacamten. 2. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen einen Inhaltsstoff der Mavacamten Formulierung. 3. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, bei der die Patient:innen ein Prüfpräparat bekommen haben (oder ein Medizinprodukt verwendet haben) und dieses die letzten 30 Tage vor dem Screening oder mindestens 5-mal der jeweiligen Eliminationshalbwertszeit verwendet haben (abhängig, welche Bedingung länger war). 4. Bekannte Infiltrations- oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursacht, welche einer HOCM ähnelt. z. B.: Morbus Fabry, Amyloidose oder Noonan-Syndrom mit LV-Hypertrophie. 5. Bekannte medizinische Vorerkrankungen, die zum Ausschluss eines in aufrechter Position durchgeführten körperlichen Stresstests führen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Patient:innen, die in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings Synkopen erlitten haben oder ventrikuläre Tachyarrhythmien nach körperlicher Belastung zeigten. 7. Patient:innen, die nach einem plötzlichen Herzstillstand wiederbelebt wurden, ein angemessenes Auslösen eines ICD oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmie in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings hatten (Ausnahme: eine Herzschrittmachertherapie zur Behandlung einer Tachykardie war erlaubt). 8. Paroxysmales, intermittierendes Vorhofflimmern, das laut der Prüfährt:innen zum Zeitpunkt des Screenings bestand. 9. Persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern ohne Antikoagulation in den letzten 4 Wochen vor dem Zeitpunkt des Screenings und/ oder nicht-adäquate Frequenzkontrolle (Ausnahme: Patient:innen mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit Antikoagulation und adäquater Frequenzkontrolle sind erlaubt.) 10. Patient:innen, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Behandlung mit Disopyramid oder Ranolazin erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war. 11. Patient:innen, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine geplante Kombination aus Betablockern und Verapamil oder eine Kombination aus Betablockern und Diltiazem erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war. 12. Patient:innen mit einer Medikation von Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Dosisanpassung erhielten oder für die eine Dosisanpassung während der Studie geplant war. 13. Patient:innen mit einer erfolgreich durchgeführten invasiven Septumreduktion (chirurgische Myektomie oder TASH) in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings oder eine geplante Behandlung während der Studie (Ausnahme: Patient:innen mit einer Myektomie oder TASH mehr als 6 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings können eingeschlossen werden, wenn die Einschlusskriterien für den LVOT-Gradienten erfüllt sind). 14. Patient:innen mit einem ICD oder einem Austausch des Pulsgenerators in den letzten 2 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings, oder einem geplanten Austausch des ICD während der Studie (notwendiger Wechsel des Pulsgenerators ist erlaubt.) 15. Patient:innen mit einem QT-Intervall mit Friderica Korrektur (QTcF) > 500 ms zum Zeitpunkt des Screenings oder EKG-Abnormalitäten, die Prüfährt:innen als Sicherheitsrisiko einstufte (z. B. atrioventrikulärer Block 2. Grades). 16. Bekannte obstruktive koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder bekannter Myokardinfarkt. 17. Bekannte moderate oder (laut Prüfährt:in) schwere Aortenklappenstenose zum Zeitpunkt des Screenings. 18. Patient:innen mit akuter oder schwerwiegender Begleiterkrankung (z. B. schwere Infektion oder hämatologische, re-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Dysfunktion), die nach Ansicht der/des Prüfarzt:in zum vorzeitigen Abbruch der oder zur Fehlinterpretation der Effektivität und Sicherheit während der Studie führen würde. 19. Patient:innen mit einer Lungenerkrankung, die die körperliche Belastung oder die systemische arterielle Sauerstoffsättigung limitiert. 20. Bekannte maligne Erkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings. Ausnahmen: a. Patient:innen, die erfolgreich gegen ein nicht-metastasierendes Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder des Basalzellkarzinoms oder adäquat gegen ein Zervixkarzinom in situ oder duktales Karzinom in situ behandelt wurden, können die Studie eingeschlossen werden. b. Patient:innen mit anderen malignen Erkrankungen, die mehr als 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings krebsfrei waren, können in die Studie eingeschlossen werden. 21. Patient:innen mit Sicherheitslaborparametern (Labor, Hämatologie, Koagulation, Urinanalyse) außerhalb der Norm (laut Referenzbereich des Zentrallabors) zum Zeitpunkt des Screenings. Patient:innen mit Werten außerhalb der Norm konnten unter folgenden Bedingungen in die Studie eingeschlossen werden: a. Die Abweichung der Sicherheitslaborparameter vom Referenzbereich ist laut Prüfarzt:innen klinisch nicht relevant. b. Bei einer Abweichung des Alanin-Aminotransferase- oder des Aspartat-Aminotransferase- Ergebnisses, muss der Wert < 3 x die obere Grenze des Referenzbereichs erreichen. c. Die der Körpergröße angepasste geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 22. Patient:innen mit positivem serologischem Test auf das Humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis-C-Virus oder Hepatitis-B-Virus zum Zeitpunkt des Screenings. 23. Klinisch signifikante Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht der Prüfarzt:innen ein Sicherheitsrisiko darstellen oder mit der Studiauswertung, dem Studienablauf oder der Studienvollendung interferieren könnten. 24. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings oder in den letzten 14 Tagen davor eine verbotene Medikation wie einen CYP2C19 Inhibitor (z. B. Omeprazol, Esomeprazol), einen starken CYP3A4 Inhibitor oder Johanniskraut einnahmen. Alternativen wie Pantoprazol sind erlaubt und müssen mit dem Klinischen Monitor abgesprochen werden. 25. Vorausgegangene Therapien mit kardiotoxischen Medikamenten wie Doxorubicin o. Ä. 26. Unfähigkeit sich an die Studienanforderungen zu halten, inklusive der Anzahl der erforderlichen Visiten. 27. Verwandte 1. Grades des Personals des Standorts der klinischen Studie, in die Studie involvierter Vendoren, oder des Sponsors der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein- und Ausschlusskriterien der CMR-Substudie Studienteilnehmer:innen mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EXPLORER-HCM erfüllen. Um an der CRM-Substudie teilnehmen zu können durften die Studienteilnehmer:innen 1. keinen ICD oder Schrittmacher und 2. kein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen (Studienteilnehmer:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings unter Vorhofflimmern litten, wurden gebeten zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb eines Monats wiederzukommen, wenn die Studienteilnehmer:innen zu diesem Zeitpunkt immer noch unter Vorhofflimmern litten, wurden sie von der CRM-Substudie ausgeschlossen).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, international an 68 Studienzentren durchgeführte Studie: 31 Studienzentren in der Europäischen Union (EU), 29 Studienzentren in den USA, 6 Studienzentren in Israel und 2 Studienzentren im Vereinigten Königreich (UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Mavacamten (2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg, einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen 2. Placebo (einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzt:innen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war definiert als klinisches Ansprechen: • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>und/oder</i> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach körperlicher Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der pVO₂ zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der HOCM-spezifischen Symptomatik gemäß HCMSCQ-SoB (Kurzatmigkeit) zu Woche 30 gegenüber Baseline Verträglichkeitsendpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auftreten schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (Tod, Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt) • Hospitalisierung (kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursache) • Auftreten von Herzinsuffizienz Ereignissen (beinhaltet Hospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz und Notaufnahme/ambulante Behandlung der Herzinsuffizienz) • Auftreten von Vorhofflimmern/Vorhofflattern (nach dem Screening) • ICD und Auftreten eines wiederbelebten Herzstillstands • Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien (beinhaltet Kammer tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de Points) • Auftreten von Synkopen und Anfällen • Häufigkeit und Schweregrad von Behandlungs-bezogenen unerwünschten Ereignissen (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE), Therapiebezogene schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (<i>serious adverse event</i>, SAE) und Unregelmäßigkeiten in Laborparameter (inklusive Verlauf von NT-proBNP) Explorative Endpunkte • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg zu Woche 30 erreichen • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 erreichen • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit jeglicher Abnahme des LVOT-Spitzengradienten zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil an Studienteilnehmer:innen die ein komplettes klinisches Ansprechen (NYHA-Klasse I und LVOT-Spitzengradient < 30 mmHg für alle drei Gradienten-Varianten: in Ruhe, Valsalva und nach Belastung) zu Woche 30 erreichen • Veränderung der kardiopulmonalen Funktion, gemessen kardiopulmonärer Belastungsuntersuchung, zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der echokardiographischen Parameter der Herzstruktur (z. B. LV-Wanddicke, Größe und Volumen der Herzkammern) und Herzfunktion (systolische und diastolische Parameter) zu Woche 30 gegenüber Baseline • Konzentrationsveränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der nachfolgenden PROs zu Woche 30 gegenüber Baseline: ○ Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ5-5D-5L Scores ○ Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung, gemäß <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI-SHP) Fragebogen ○ Schweregrad der Symptome gemäß PGI-S- und PGI-C-Scores ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ-TSS und OSS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ HOCM-spezifische Symptomatik gemäß HCMSQ-Summenscore und der 2 Domänen Fatigue und Kardiovaskuläre Symptome • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit klinisch relevanten Veränderungen der KCCQ-Scores • Anteil an Studienteilnehmer:innen mit klinischen relevanten Veränderungen der HCMSQ-Scores • Veränderung der täglichen Schrittzahl und anderer Parameter mittels des Accelerometers gemessener Parameter zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des HCM-Risikovorhersagemodells von Baseline zu Woche 30 • Veränderung des hochsensitiven Troponin-I-(hsTN-I-)Levels zu Woche 30 gegenüber Baseline <u>Die Parameter zur Bestimmung der kardiopulmonalen Funktion umfasste unter anderem folgende:</u> • Peak Atemäquivalent für CO₂ (<i>Peak Ventilation</i> (VE)/Kohlendioxidabgabe (VCO₂)) • Anstieg VE/VCO₂ (VE/VCO₂-Slope) • <i>Circulatory Power</i> (Sauerstoffaufnahme (VO₂) * systolischer Blutdruck (syst. RR)) • <i>Ventilatory power</i> (VE/VCO₂-Slope/ Peak syst. RR) • <i>Peak workload</i> • Respiratorischer Quotient Rate (RER) • % vorhergesagte Peak Sauerstoffaufnahme (VO₂) <u>ECHO-Parameter waren unter anderem folgende:</u> • Systolische Funktion: ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ○ Linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung (LVFS) ○ Linksventrikuläres Schlagvolumen (LVSV) ○ Linksventrikuläres Herzzeitvolumen (LVCO) • Diastolische Funktion ○ e' (lateral, septal, Durchschnitt) ○ E/e' (lateral, septal, Durchschnitt) ○ E/A-Quotient • Strukturparameter ○ Interventrikuläre Septendicke (IVS) ○ Hintere Wanddicke ○ Maximale LV-Wanddicke ○ LVOT-Gradient (im Ruhezustand, unter Valsalva-Manöver, nach körperlicher Belastung) ○ LV enddiastolisches Volumen ○ LV enddiastolischer Volumenindex ○ LV endsystolisches Volumen ○ LV endsystolischer Volumenindex ○ Linkes Vorhofvolumen ○ LV-Volumenindex (LAVI) ○ LV-Massenindex • Andere ○ Vorhandene systolische Vorwärtsbewegung (SAM) der Mitralklappe ○ Vorhandene Mitralregurgitation (MR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetische Endpunkte • Mavacamten Plasmakonzentration über die Zeit • Pharmakokinetik-Parameter, bestimmt durch einen Populations-Pharmakokinetik Ansatz CMR-Substudie primärer Endpunkt • Veränderung des LV-Massenindex von Baseline zu Woche 30 CMR-Substudie explorative Endpunkte • Veränderung der Myokardfibrose, gemessen mittels Late-Gadolinium-Enhancement zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der zellulären Hypertrophie, des linksatrialen Volumens und Funktion, LV Wanddicke und LV-Funktion
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts mit Amendment 4 (13.11.2018) Nach FDA-Rückmeldung bezüglich des primären Endpunkts (09.04.2018) wurde eine zweite Definition des klinischen Ansprechens für den primären Endpunkt hinzugefügt und aktualisiert: • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonarer Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline <i>oder</i> • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline Änderung der sekundären Endpunkte mit Amendment 5 (04.10.2019) • Der sekundäre Endpunkt für die NYHA-Klasse wurde von einem kontinuierlichen zu einem kategorischen Endpunkt geändert, da dieses Vorgehen für eine nichtkontinuierliche Variabel geeigneter ist. • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ von Studienbeginn zu Woche 30 gegenüber Baseline; <u>Vorher:</u> Explorativer Endpunkt; Begründung: Auf Grund von FDA-Rückmeldung von explorativem Endpunkt zu sekundärem Endpunkt verändert. Änderung von explorativen Endpunkten mit Amendment 5 (04.10.2019) • Anteil an Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 50 mmHg in Woche 30 erreichen; Vorher: Sekundärer Endpunkt; Begründung: Von sekundärem Endpunkt zum explorativen Endpunkt geändert. • Anteil and Studienteilnehmer:innen, die nach körperlicher Belastung einen LVOT-Spitzengradienten < 30 mmHg zu Woche 30 erreichen; Vorher: Sekundärer Endpunkt; • Begründung: Von sekundärem Endpunkt zum explorativen • Endpunkt geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung der nachfolgenden PROs zu Woche 30 gegenüber Baseline: - Wahrgenommener Gesundheitszustand/ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemäß EQ-5D-5L; - Vorher: Wahrgenommener Gesundheitszustand/gesundheitsbezogene Lebensqualität, bestimmt gemäß KCCQ und EQ-5D-5L; Begründung: KCCQ als sekundärer Endpunkt eingefügt. - Veränderung des HCM Risikovorhersagemodells zu Woche 30 gegenüber Baseline; Vorher: Nicht vorhanden - Veränderung des c-TN-I-Levels zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline Vorher: Nicht vorhanden
7	Fallzahl	- Geplante Rekrutierungszahl: 220 Patient:innen (110 Patient:innen im Mavacamten-Arm, 110 Patient:innen im Placebo-Arm) - Zahl der tatsächlich rekrutierten Patient:innen: 251 Nach der Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 123 Patient:innen Mavacamten und 128 Patient:innen erhielten eine Placebo-Gabe.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	220 Studienteilnehmer:innen sollten im Verhältnis 1:1 (110 Patient:innen im Mavacamten, 110 Patient:innen im Placebo-Arm) randomisiert werden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrradergometer vs. Laufband) und Einwilligung in die CMR-Substudie (ja vs. nein) durchgeführt. Die EXPLORER-Studie war gepowert, um eine Überlegenheit für Mavacamten hinsichtlich des primären Endpunkts (siehe Item 6a) im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die Fallzahl und Powerabschätzung wurde auf Basis der Phase-II-Studie MYK-461-004 (PIONEER-HCM) [76] getroffen. Hier erreichten 50 % der Studienteilnehmer:innen unter einer Therapie mit Mavacamten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase den primären Endpunkt. Der Fallzahlplanung für die EXPLORER-HCM lag die Annahme zugrunde, dass der Behandlungsunterschied hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts nach einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten im Vergleich zu Placebo 25 % beträgt. Um diesen Behandlungsunterschied nachzuweisen, sind 110 Studienteilnehmer:innen pro Behandlungsarm notwendig, um eine 96 %-ige Power mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. Die Studienteilnehmer:innen konnten die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen vorzeitig abbrechen. Der Rückzug der Einwilligungserklärung zur Behandlung (dauerhafter Abbruch der Behandlung) ist zu unterscheiden vom Widerruf der Einwilligung für geplante Visiten und vom Widerruf der Einwilligung für die <i>Follow-up</i>-Kontaktaufnahmen (z. B. Überprüfung der medizinischen Unterlagen).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem (<i>Interactive Response System</i> , IXRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte doppelblind in zwei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der NHYA-Klasse (II vs. III), der HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer) und Einwilligung für die CMR-Substudie (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patient:innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden mittels IXRS randomisiert. Das Prüfpräparat (Mavacamten oder Placebo) wurde mit einer unverwechselbaren Nummer gekennzeichnet und an jeden Studienteilnehmer:in verdeckt zugewiesen. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem (IXRS). Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand der Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Patient:innen waren verblindet. e) Prüfzt:innen und Studienpersonal waren verblindet. f) Prüfmzt:innen und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet. Patient:innen, Prüfmzt:innen und das Studienpersonal waren verblindet. Zusätzlich waren der Sponsor, das Zentrallabor – und Kernlabore sowie die Monitore der klinische Studienzentren verblindet. Die verblindeten Ergebnisse (d. h. Echokardiographie-Ergebnisse und Plasmakonzentrationslevel) wurden von den jeweiligen Zentren an das IXRS übermittelt, um Dosisanpassungen und -abbrüche verblindet vorzunehmen zu können. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, war sowohl im Placebo-Arm als auch im Mavacamten-Arm die verabreichte Studienmedikation (Kapsel) hinsichtlich Größe, Farbe und Beschaffenheit identisch. Das Studienmedikament (Mavacamten oder entsprechendes Placebo) wurde mit einer eindeutigen Identifizierungsnummer versehen, die den Studienteilnehmer:innen über das IXRS zugewiesen wurde. Im Falle eines Auftretens einer LVEF ≤ 30 % und damit verbundenen Abbruchs der Therapie, war eine Entblindung der Prüfmzt:innen bezüglich der Behandlungszuweisung möglich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weiterhin durfte das Studienpersonal, welches EKG-Berichte hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie beurteilte, unverblindet sein. Das Pharmakovigilanz-Team konnte bei Auftreten von unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUSAR) entblindet werden. Ebenso konnte das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) auch für die Behandlungszuweisung und alle Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten entblindet werden. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung nach Beauftragung der Prüfarzt:innen und Genehmigung des Sponsors war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für die weitere Behandlung oder klinische Versorgung mit den Patient:innen war. Eine Entblindung der Prüfarzt:innen unabhängig vom Sponsor war möglich, sofern das Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder Toxizitäten die Kenntnis über die Medikation notwendig machte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mavacamten-Kapseln und Placebo-Kapseln waren in Farbe, Form und Größe identisch. Die Studienmedikation wurde in Form von blauen, undurchsichtigen Kapseln der Größe 2 mit einem gelben Streifen auf der Kapseloberfläche und einem schwarzen Streifen auf der Kappe angeboten. Jede Kapsel enthielt weißes oder blassblaues Pulver. Die Wirkstoffkapseln wurden in 4 Dosierungen zur Verfügung gestellt: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 15 mg. Die Kapseln wurden nach den geltenden cGMP-Vorschriften (current Good Manufacturing Practice) hergestellt. Sie wurden in Polyethylenflaschen mit Induktionssiegeln und kindersicheren Verschlüssen zu 30 Stück pro Flasche geliefert. Alle Studienmedikationen wurden gemäß den geltenden lokalen behördlichen Richtlinien etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen <u>Intention-to-Treat-Population (ITT):</u> Alle randomisierten Patient:innen unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgten anhand der randomisierten Behandlungszuweisung. Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. <u>Safety-Population:</u> Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgen anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Für die Verträglichkeitsanalysen wurde die Safety-Population zugrunde gelegt. Primärer Endpunkt Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war definiert als klinisches Ansprechen: • Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ mL/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ mL/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline Für Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die NYHA-Klasse zu Woche 30 wurde dieser anhand des verfügbaren Werts für die NYHA-Klasse zu Woche 26 imputiert. Patient:innen für die keine geeigneten Werte zur Imputation der NYHA-Klasse zu Woche 30 vorlagen, wurden als Non-Responder gewertet. Patient:innen mit einem fehlenden Wert für die pVO₂ zu Woche 30 wurden als Non-Responder gewertet. Es wurde eine Responder-Analyse für den Anteil an Patient:innen mit klinischem Ansprechen zu Woche 30 dargestellt. Der CMH-Test für stratifizierte kategorielle Daten wurde verwendet, um Unterschiede in den Response-Raten zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren. Unstratifizierte Untersuchungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Sekundäre Endpunkte Die folgenden fünf sekundären Endpunkte wurden sequenziell in nachfolgender Reihenfolge getestet: • Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach körperlicher Belastung zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der pVO₂, gemessen mittels CPET, zu Woche 30 gegenüber Baseline • Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des Schweregrads der HCM-Symptome gemäß HCMSQ-SoB (Kurzatmigkeit) zu Woche 30 gegenüber Baseline Die Imputationsregeln für fehlende NYHA-Klassifizierungen zu Woche 30 waren identisch zu den Regeln für das klinische Ansprechen. Es wurde eine Responder-Analyse für den Anteil der Studienteilnehmer:innen mit Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline durchgeführt. Der CMH-Test für stratifizierte kategorielle Daten wurde verwendet, um Unterschiede in den Response-Raten zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren. Gruppenvergleiche der kontinuierlichen sekundären Endpunkte basierten auf einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) für den LVOT-Gradienten nach körperlicher Belastung und die pVO₂ bzw. auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für KCCQ CSS und HCMSQ SoB (Kurzatmigkeit). Für die ANCOVA wurden die Behandlungsgruppe (Mavacamten vs. Placebo), der Baseline Wert des zu betrachtenden Endpunkts und die 3 Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern, NYHA-Klasse und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als feste Effekte behandelt. Beim MMRM wurde zusätzlich die Visite (als kategorielle Variable) und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite mit eingeschlossen. Die Patient:innen gingen als zufälliger Effekt ins Modell ein und es wurde eine „compound symmetry“ Kovarianz-Matrix

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verwendet. Alle Daten von Baseline bis hin zu Woche 30 wurden im MMRM berücksichtigt. Unstratifizierte Analysen wurden mittels Chi-Quadrat-Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für den HCMSQ und KCCQ wurden außerdem Responder-Analysen gemäß präspezifizierten MIDs durchgeführt. Hierbei wurden Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, die entweder fehlende Werte zu Baseline hatten oder aufgrund ihres Baseline-Scores keine Responder mehr werden konnten. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 30 wurden als Non-Responder gewertet. Verträglichkeit Die Analyse der Verträglichkeit fokussierte sich auf den Behandlungszeitraum, der definiert war als Zeitraum von der Gabe der ersten Dosis bis zur Gabe der letzten Dosis plus weitere 56 Tage (8 Wochen). Die Darstellung erfolgte rein deskriptiv ohne statistische Testung. Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden gemäß MedDRA Version 21.0 zugeordnet. Die unerwünschten Ereignisse wurden während der Studie dokumentiert und nach Häufigkeit, Schweregrad und Bezug zum Prüfpräparat analysiert. Unerwünschte Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten, oder vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind und bei denen sich der Schweregrad während der Behandlung erhöht hat bzw. als SUE klassifiziert wurden, wurden als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse events</i>, TEAE) definiert. Die Zusammenfassung der UE beinhaltete die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patient:innen, die mindestens ein TEAE aufzeigten, (auch aufgeschlüsselt nach SOC und PT). Vor Behandlung auftretende UE wurden mittels SOC und PT zusammengefasst. UE von speziellem Interesse (AESI) wurden nach Häufigkeit des Auftretens und der symptomatischen Klassifizierung zusammengefasst. Die Zusammenfassung der UE erfolgte für die Behandlungsgruppen für alle Arten der TEAE: alle TEAE, alle schwerwiegenden TEAE, Studienmedikation bezogene UE (gemäß Einschätzung der Prüfarzt:innen), Arzneimittel-bezogene SUE (<i>Serious Adverse Event</i>, SAE), UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, und alle TEAE, die zum Tod führten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden folgende Subgruppen prä-spezifiziert: • HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein; Wert im eCRF) • Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Fahrrad-ergometer vs. Laufband; Wert im eCRF) • NYHA-Klasse (II vs. III; Wert im eCRF) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (≤ 49, 50–64, ≥ 65 Jahre) • BMI (< 30 vs. ≥ 30) • Region (USA vs. außerhalb der USA) • Pathogene HCM-Mutationen (pathogen oder wahrscheinlich pathogen vs. Variante von unklarer Signifikanz [VUS] vs. keine pathogene Mutation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Krankheitsdauer der HOCM (≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre) • HOCM-Begleittherapie mit Calciumantagonisten (ja vs. nein) • ICD (ja vs. nein) • Hypertonie in der Anamnese (ja vs. nein) • LVEF in Ruhe ($< 75\%$ vs. $\geq 75\%$) • LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 50 vs. > 50 mmHg) • LVOT-Spitzengradient in Ruhe (≤ 30 vs. > 30 mmHg) • E/e'-Durchschnitt (≤ 14 vs. > 14) • LAVI ($\leq$ Median vs. $>$ Median, bezogen auf die ITT-Population) • NT-proBNP ($\leq$ Median vs. $>$ Median, bezogen auf die ITT-Population) • hs-TN-I ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN) • CrCl (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min) • Einwilligung zur CMR-Substudie (ja vs. nein) • Ethnie (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. amerik. Indianer / Alaska) • SRT in der Anamnese (ja vs. nein) • E/e' lateral (≤ 14 vs. > 14) • E/e' septal (≤ 14 vs. > 14) • E/e' lateral > 14 oder hsTN-I $>$ ULN vs. andere (E/e' lateral in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I $\leq$ ULN vs. E/e' lateral in Ruhe > 14 oder hsTN-I $>$ ULN) • E/e' septal > 14 oder hsTN-I $>$ ULN vs. andere (E/e' septal in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I $\leq$ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hsTN-I $>$ ULN) • E/e'-Durchschnitt > 14 oder hsTN-I $>$ ULN vs. andere (E/e' Durchschnitt in Ruhe ≤ 14 und hsTN-I $\leq$ ULN vs. E/e' in Ruhe > 14 oder hs-TN-I $>$ ULN)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) <u>Randomisiert</u> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128 b) <u>Tatsächlich geplante Behandlung / Intervention erhalten</u> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128 c) <u>In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt</u> • Gesamt n = 251 • Mavacamten n = 123 • Placebo n = 128
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe auch Abbildung 4-57 <u>Mavacamten</u> Randomisiert n = 123

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Therapieabbruch n = 4 Gründe: • Unerwünschte Ereignisse n = 2 • Einwilligung zurückgezogen n = 1 • andere Gründe: n = 1 <u>Placebo</u> Randomisiert n = 128 Therapieabbruch n = 3 Gründe: • Tod n = 1 • Einwilligung zurückgezogen n = 1 • Andere Gründe n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 30.05.2018 Studienende: 06.05.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende erreicht.
a: nach CONSORT 2010.		
ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart association; cGMP = Current Good Manufacturing Practice, CMH = Cochran-Mantel Haenszel-Test, CMR = Magnetresonanztomographie-Substudie, CO₂ = Kohlendioxid, CPET = Cardiopulmonary Exercise Testing, cTN I = kardiales Troponin-I, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiogramm, EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels, ESC = European Society of Cardiology, HCM = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire, HOCM = Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ICD = implantierter Kardioverterdefibrillator, IDMC = Independent Data Monitoring Committee, ITT = Intention-to-treat, IVS = interventrikuläre Septendicke, IXRS = Interactive response system, KCCQ-23 = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 23-item, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LAVI = linker Vorhofvolumenindex, LV = linker Ventrikel, LVCO = linksventrikuläres Herzzeitvolumen, LVFS = linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung, LVSV = linksventrikuläres Schlagvolumen, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, MR = Mitralregurgitation, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, NYHA = New York Heart Association, OSS = Overall Summary Score, PGI-C = Patient Global Impression of Change, PGI-S = Patient Global Impression of Severity, PK = Plasmakonzentration, pVO₂ = maximale Sauerstoffaufnahme, PT = Preferred Term, QD = einmal täglich, RER = Respiratorischer Quotient, SAE = Serious Adverse Event, SAM = systolische Vorwärtsbewegung, SoB = Shortness of Breath, SOC = System-Organ-Klasse, SUSAR = unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, TSS = Total Summary Score, TTE = transthorakale Echokardiographie, VCO₂ = Kohlendioxidabgabe, VE = Ventilation, HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, VO₂ = Sauerstoffaufnahme Quelle: Nutzendossier zu Mavacamten bei HOCM [5]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

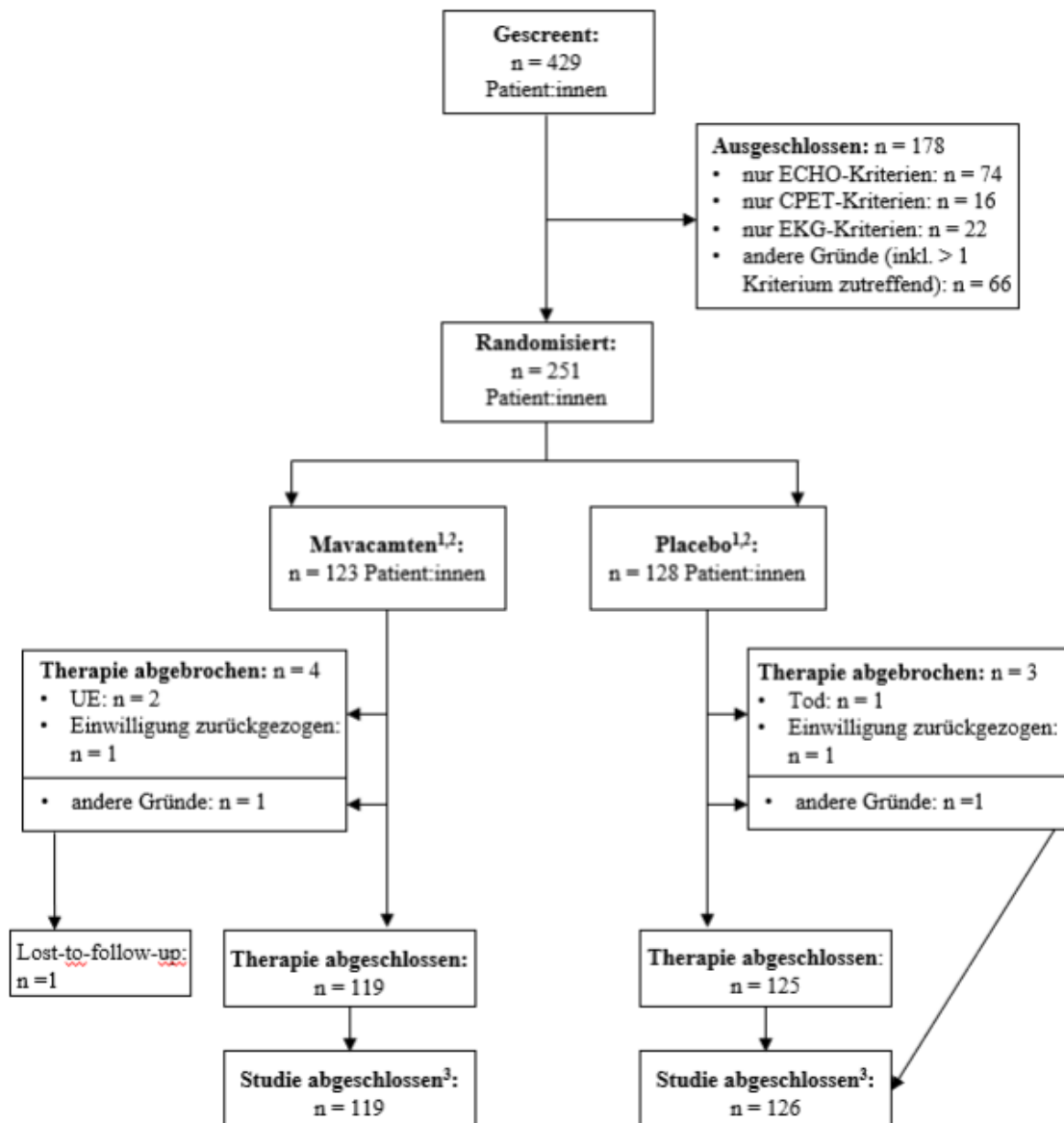


Abbildung 4-57: Flow-Chart für Studie EXPLORER-HCM

CPET = Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; ECHO = Echokardiogramm; EKG = Elektrokardiogramm; EOS = End of Study; UE = Unerwünschtes Ereignis

1. Zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfer:innen
2. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation
3. Einschließlich Patienten, die die Visite zu Woche 38 (EOS) telefonisch absolvierten

Quelle: Nutzendossier zu Mavacamten bei HOCM [5]

Studie EXPLORER-CN

Die folgende Beschreibung der Studie EXPLORER-CN wurde den Publikationen der Studie aus Fachzeitschriften entnommen, in denen ebenfalls das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan enthalten ist [52, 53].

Tabelle 4-198: Studiendesign und -methodik für Studie EXPLORER-CN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie EXPLORER-CN ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die das Ziel hatte, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mavacamten bei erwachsenen <u>chinesischen</u> Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und Obstruktion des links-ventrikulären Ausflustraktes zu untersuchen. Primäres Ziel: - Untersuchung des Effekts von Mavacamten auf den post-Valsalva LVOT-G Sekundäre Ziele: - Untersuchung des Effekts von Mavacamten auf - Den LVOT-G in Ruhe - Den Gesundheitszustand der Patienten (KCCQ-CSS) - Die NYHA-Funktionsklasse - Kardiale Biomarker - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mavacamten bei Patienten mit symptomatischer HOCM
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der EXPLORER-CN handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, Phase-III-Studie. Die Randomisierung auf die Studienarme Mavacamten und Placebo erfolgte im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach der Gabe von Betablockern in der Begleitmedikation (ja vs. nein).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegt kein Studienbericht zur Studie EXPLORER-CN vor. Im verfügbaren Studienprotokoll in der Version 2.0 vom 18.04.2022 sind folgende Änderungen im Vergleich zur Version 1.0 abgebildet, die potentiell nach Studienbeginn (Einschluss der Patienten zwischen 04.01.2022 und 05.08.2022) umgesetzt wurden: - Ausschlusskriterium Nr 20: es wurde klargestellt, dass Patienten mit einem positiven serologischen Hepatitis B Virus Test auf das Oberflächenantigen ausgeschlossen sind. - Ausschlusskriterium Nr 22: Anpassung, um Patienten mit einer gegenwärtigen COVID-19 Infektion oder schwerwiegenden Komplikationen aufgrund der klinischen Manifestation der neuen COVID-19 Variante auszuschließen - Abschnitt 4.3.2: es wurde klargestellt, dass die nicht geplante Studienvisite im Textabschnitt „eine ungeplante Studienvisite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wird für 2 Wochen später abgemacht, um die Dosis zu reduzieren“, lediglich zur Ausgabe der Studienmedikation vorgesehen ist. 4. Abschnitt 7.4.3:es wurde klargestellt, dass die „T+4 bis 6 Wochen“ Studienvisite eine Studienvisite zur Ausgabe der Studienvisite ist, wenn es als ungeplante Studienvisite durchgeführt wird. 5. Anhang 4: es wurde klargestellt bzw. aktualisiert, - Wie die TTE in den lokalen Kliniken durchgeführt wird - Die Anforderungen an die Sicherheitsüberwachung, die Studienmedikation aufrecht zu erhalten, falls der Patient nicht ins Studienzentrum kommen kann - Die Studienmedikation wird vorgesetzt, fall sie weniger als 6 Wochen unterbrochen wurde die Überwachung des Patienten vor Woche 20 wieder aufgenommen werden kann - Washout-Anforderungen für den Wiedereintritt in die Studie - Patienten in der Langzeit-Extensionsphase dürfen nicht in die Studie wiederaufgenommen werden - Korrektur: Anpassung der Protokoll-Nummer in der Kopfzeile auf „LB2001-301“
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien ≥ 18 Jahre alt beim Screening - Körpergewicht ≥ 45 kg beim Screening - Ein geeignetes akustisches Fenster für die Echokardiographie (entsprechend des Echokardiographie-Handbuchs) - Diagnose einer HOCM gemäß den folgenden Kriterien gemäß der US-amerikanischen, europäischen und chinesischen Kardiologie-Leitlinien: - Vorliegen einer unerklärten linksventrikulären Hypertrophie und einer nicht dilatierten linksventrikulären Kammer ohne andere Herzerkrankungen (wie Hypertonie, Aortenstenose) oder systemische Erkrankung und eine maximale Wanddicke des linken Ventrikels (bestimmt durch das Zentrallabor) von ≥ 15 mm oder ≥ 13 mm bei einer positiven Familienanamnese für HCM. - Vorliegen eines LVOT-G ≥ 50 mmHg in Ruhe oder post-Valsalva (bestätigt durch das Echokardiographie-Zentrallabor) - Dokumentierte LVEF ≥ 55 % in Ruhe, bestimmt durch das Echokardiographie-Zentrallabor, im Rahmen der TTE während des Screenings - Gültige post-Valsalva LVOT-G Untersuchungen im Rahmen des Screening mit Validierung durch das Echokardiographie-Zentrallabor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. NYHA-Funktionsklasse II oder III bei der zweiten Screening-Visite 8. Dokumentierte Sauerstoffsättigung von 90 % in Ruhe beim Screening 9. Weibliche Teilnehmerinnen dürfen nicht schwanger sein oder stillen und müssen, wenn sie sexuell aktiv sind, eine der folgenden akzeptablen Verhütungsmethoden von der Screening-Untersuchung bis 5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation anwenden: a) Östrogen- und gestagenhaltige hormonelle Kontrazeptiva zur Inhibierung des Eisprungs oder progestogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva, mit Inhibierung des Eisprungs, die oral, implantierbar oder injizierbar verabreicht werden. b) Intrauterinpeppar. c) Intrauterines Hormonsystem. d) Beidseitige Tubenokklusion. e) Frauen, die seit 6 Monaten chirurgisch sterilisiert oder seit einem Jahr in der Menopause sind: Eine dauerhafte Sterilisation umfasst eine Hysterektomie, eine beidseitige Oophorektomie, eine beidseitige Salpingektomie und/oder eine dokumentierte beidseitige Tubenokklusion mindestens 6 Monate vor dem Screening. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie seit mindestens ein Jahr nach Beendigung aller exogenen Hormonbehandlungen amenorrhöisch sind und die Follikel-stimulierenden Hormonspiegel im postmenopausalen Bereich liegen. f) Männliche Partner von weiblichen Patientinnen müssen ebenfalls ein Verhütungsmittel (z. B. Barriere-Methode, Kondom oder Vasektomie) vom Screening bis 5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation verwenden. 10. Patienten müssen in der Lage sein, die Studienaktivitäten zu verstehen und einzuhalten, die mit der Studie verbundenen Risiken verstehen und vor dem ersten studienspezifischen Verfahren eine schriftliche Einverständniserklärung gemäß den nationalen, lokalen und institutionellen Richtlinien abzugeben. Ausschlusskriterien 1. Derzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder Erhalt eines Prüfpräparats oder Prüfgeräts < 1 Monat (oder 5 Halbwertszeiten für Medikamente, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Andere Studienteilnahmen während der Teilnahme an dieser Studie sind nicht zulässig. 2. Bekannte Infiltrations- oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursacht, welche einer HOCM ähnelt. z. B.: Morbus Fabry, Amyloidose oder Noonan-Syndrom mit Linksventrikel-Hypertrophie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Patienten, die in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings Synkopen erlitten haben oder ventrikuläre Tachyarrhythmien nach körperlicher Belastung zeigten. 4. Patienten, die nach einem plötzlichen Herzstillstand wiederbelebt wurden, ein angemessenes Auslösen eines ICD für eine lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmie in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings hatten. 5. Paroxysmales, intermittierendes Vorhofflimmern, das laut der Prüffärzt anhand des EKG zum Zeitpunkt des Screenings festgestellt wurde. 6. Persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern ohne Antikoagulation in den letzten 4 Wochen vor dem Zeitpunkt des Screenings und/ oder nicht-adäquate Frequenzkontrolle (Ausnahme: Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit Antikoagulation und adäquater Frequenzkontrolle sind erlaubt.) 7. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Mavacamten 8. Überempfindlichkeit auf eine Komponente der pharmazeutischen Formulierung von Mavacamten 9. Patienten, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Behandlung mit Disopyramid oder Ranolazin, Cibenzolin erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war. 10. Patienten, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine geplante Kombination aus Betablockern und Verapamil oder eine Kombination aus Betablockern und Diltiazem erhalten haben, oder für die eine solche Therapie während der Studie geplant war. 11. Patienten mit einer Medikation von Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, die in den letzten 14 Tagen vor dem Zeitpunkt des Screenings eine Dosisanpassung erhielten oder für die eine Dosisanpassung während der doppelt-verblindeten Studienphase geplant war. 12. Patienten, bei denen erfolgreich eine invasive Septumreduktion (chirurgische Myektomie oder ASA) in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings durchgeführt wurde oder eine geplante Behandlung während der Studie (Ausnahme: Patienten mit einer nicht erfolgreichen Myektomie oder ASA mehr als 6 Monate vor dem Zeitpunkt des Screenings können eingeschlossen werden, wenn die Einschlusskriterien für den LVOT-Gradienten erfüllt sind). 13. Implantation eines ICD innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening oder eine geplante ICD-Implantation während der Studie. 14. Patienten mit einem QT-Intervall mit Friderica Korrektur (QTcF) > 500 ms und einem QRS-Intervall < 120 ms oder einem QTcF > 520 ms und einem, QRS ≥ 120 ms oder andere EKG-Abnormalitäten, die Prüffärzte als Sicherheitsrisiko einstuft (z. B. atrioventrikulärer Block 2. Grades).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Bekannte obstruktive koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer oder mehreren epikardialen Koronararterien) oder bekannter Myokardinfarkt. 16. Bekannte moderate oder (laut Prüfarzt) schwere Aortenklappenstenose, konstriktive Perikarditis oder eine klinisch signifikante angeborene Herzkrankheit zum Zeitpunkt des Screenings. 17. Patienten mit akuter oder schwerwiegender Begleiterkrankung (z. B. schwere Infektion oder hämatologische, renale, metabolische, gastrointestinale oder endokrine Dysfunktion), die nach Ansicht des Prüfarzt zum vorzeitigen Abbruch der oder zur Fehlinterpretation der Effektivität und Sicherheit während der Studie führen würde. 18. Bekannte maligne Erkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings. Ausnahmen: a) Patienten, die erfolgreich gegen ein nicht-metastasierendes Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder des Basalzellkarzinoms oder adäquat gegen ein Zervixkarzinom in situ oder duktales Karzinom in situ behandelt wurden, können die Studie eingeschlossen werden. b) Patienten mit anderen malignen Erkrankungen, die mehr als 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Screenings kreisfrei waren, können in die Studie eingeschlossen werden. 19. Patienten mit Sicherheitslaborparametern (Labor, Hämatologie, Koagulation, Urinanalyse) außerhalb der Norm (laut Referenzbereich des Zentrallabors) zum Zeitpunkt des Screenings. Patienten mit Werten außerhalb der Norm konnten unter folgenden Bedingungen in die Studie eingeschlossen werden: a) Die Abweichung der Sicherheitslaborparameter vom Referenzbereich ist laut Prüfarzt klinisch nicht relevant. b) Bei einer Abweichung des Alanin-Aminotransferase- oder des Aspartat-Aminotransferase- Ergebnisses, muss der Wert < 3 x die obere Grenze des Referenzbereichs erreichen. c) Die der Körpergröße angepasste geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 20. Patienten mit positivem serologischem Test auf das Humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis-C-Virus oder das Hepatitis-B-Virus-Oberflächen-Antigen zum Zeitpunkt des Screenings. 21. Bekannte nicht ausgeheilte COVID-19 Infektion oder eine COVID-19 Erkrankung mit schweren Komplikationen vor dem Screening 22. Klinisch signifikante Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht der Prüfarzte ein Sicherheitsrisiko darstellen oder mit der Studiauswertung, dem Studienablauf oder der Studienvollendung interferieren könnten. 23. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings oder in den letzten 14 Tagen davor eine verbotene Medikation wie einen CYP2C19 Inhibitor (z. B. Omeprazol, Esomeprazol), einen starken CYP3A4 Inhibitor oder Johanniskraut einnahmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alternativen wie Pantoprazol sind erlaubt und müssen mit dem Klinischen Monitor abgesprochen werden. 24. Vorausgegangene Therapien mit kardiotoxischen Medikamenten wie Doxorubicin o. Ä. 25. Unfähigkeit sich an die Studienanforderungen zu halten, inklusive der Anzahl der erforderlichen Visiten. 26. Verwandte 1. Grades des Personals des Standorts der klinischen Studie, in die Studie involvierter Vendoren, oder des Sponsors der Studie. 27. Patienten, die in den 14 Tagen vor dem Screening oder zum Zeitpunkt des Screening Biotin-Supplemente eingenommen haben (Multivitamin-Präparate mit < 1000 mg Biotin sind während der Studie erlaubt, müssen jedoch 24 Stunden vor jeder Studienvisite abgesetzt werden. 28. Identifizierte Alkoholiker Ausschlusskriterien für die CMR-Substudie Patienten wurden aus der CMR-Substudie ausgeschlossen, wenn sie 1. einen ICD oder Schrittmacher oder eine andere Kontraindikation oder Erkrankung haben, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Eignung für CMR ausschließt. 2. kein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen (Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Screenings unter Vorhofflimmern litten, wurden gebeten zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb eines Monats wiederzukommen, wenn die Studienteilnehmer zu diesem Zeitpunkt immer noch unter Vorhofflimmern litten, wurden sie von der CRM-Substudie ausgeschlossen).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische in 21 Studienzentren in China durchgeführte Studie:
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Mavacamten (1, mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg, einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzte Die Startdosis betrug 2,5 mg Mavacamten täglich. 2. Placebo (einmal täglich, oral) zusätzlich zu einer HOCM-Begleittherapie u. a. bestehend aus Betablockern, Verapamil und Diltiazem gemäß den relevanten Leitlinien und nach Maßgabe der Prüfarzte
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	Primärer Endpunkt • Veränderung des post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 im Vergleich zur Baseline Sekundäre Endpunkte • Veränderung des LVOT-G in Ruhe zu Woche 30 im Vergleich zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 < 30 mmHg • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 < 50 mmHg • Anteil der Patienten mit Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des kardialen Troponins zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des LVMI zu Woche 30 gegenüber Baseline (erhoben mittels CMR) Verträglichkeitsendpunkte • UE • SUE, • Schwere UE, • Behandlungsabbrüche aufgrund UE • Unterbrechungen der Behandlung aufgrund UE • Studienabbrüche aufgrund UE • UE, die zum Tode führten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es fanden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn der EXPLORER-CN statt.
7	Fallzahl	• Geplante Rekrutierungszahl: 81 Patienten (54 Patienten im Mavacamten-Arm, 27 Patienten im Placebo-Arm) • Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 81 Nach der Randomisierung im Verhältnis 2:1 erhielten 54 Patienten Mavacamten und 27 Patienten erhielten eine Placebo-Gabe.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 81 Patienten sollten im Verhältnis 2:1 randomisiert werden. Die Stichprobengröße sollte ausreichend Power bieten, um die Überlegenheit von Mavacamten bei der Verbesserung des post-Valsalva LVOT-G im Vergleich zu Placebo nachzuweisen. Die Power-Berechnung geht von einem wahren Unterschied von 30 mmHg mit einer Standardabweichung von 35 mmHg in der Veränderung des post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 im Vergleich zur Baseline zwischen dem aktiven Behandlungsarm und dem Placebo-Arm aus. Mit der vorgeschlagenen Stichprobengröße wird eine Power von über 90 % bei einem einseitigen Alpha-Niveau von 2,5 % sichergestellt. Unter Berücksichtigung einer geschätzten Dropout-Rate von 10 % beträgt die endgültige Stichprobengröße 81 Teilnehmer (54 Patienten im Mavacamten-Arm; 27 Patienten im Placebo-Arm).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte doppelblind in zwei Behandlungsarme im Verhältnis 2:1, stratifiziert nach der HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) nach einem Blockrandomisierungsschema.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden mittels IXRS randomisiert. Das Prüfpräparat (Mavacamten oder Placebo) wurde mit einer unverwechselbaren Nummer gekennzeichnet und an jeden Studienteilnehmer verdeckt zugewiesen. Die Geheimhaltung der Zuteilung während der Studie war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein interaktives Antwortsystem. Die Teilnehmer wurden doppelblind anhand der Randomisierungssequenz einem Behandlungsarm zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Studienärzte waren verblindet. c) Studienärzte und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet. Patienten, Studienärzte und das Studienpersonal waren verblindet. Zusätzlich waren der Sponsor, das Zentrallabor – und Kernlabore sowie die Monitore der klinische Studienzentren verblindet. Um die Verblindung zu wahren, waren die Kapseln der Studienmedikation – sowohl im Placebo-Arm als auch im Mavacamten-Arm – in Größe, Farbe und Beschaffenheit identisch. Jede Studienmedikation (Mavacamten oder das entsprechende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo) erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer, die den Studienteilnehmern über das IXRS-System zugewiesen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Mavacamten-Kapseln und Placebo-Kapseln waren in Farbe, Form und Größe identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen ITT-Population Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben. Alle Auswertungen erfolgten anhand der randomisierten Behandlungszuweisung. SAF Das SAF umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung auf den Interventions- bzw. Vergleichsarm, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Verum-Intervention bzw. Placebo) erhalten haben. Für die Verträglichkeitsanalysen wurde die Safety-Population zugrunde gelegt. Stratifizierungsfaktoren Die folgenden Stratifizierungsfaktoren wurden in der Studie EXPLORER-CN für die Analysen verwendet: • Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein) Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-CN war die Veränderung des post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 im Vergleich zur Baseline Die Auswertung des primären Endpunkts wurde mittels eines MMRMs durchgeführt. Das Modell umfasste den Baseline-Wert des post-Valsalva LVOT-G und den Stratifizierungsfaktor als Kovariate und die Behandlung, die Studienvisite/den Zeitpunkt und eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion als fixe Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt. Sekundäre Endpunkte Folgende sekundäre Endpunkte wurden analog zum MMRM für den primären Endpunkt ausgewertet: • Veränderung des LVOT-G in Ruhe zu Woche 30 im Vergleich zur Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-CSS zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des NT-proBNP zu Woche 30 gegenüber Baseline • Veränderung des kardialen Troponins zu Woche 30 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende sekundäre Endpunkte wurden als binäre Analysen ausgewertet: • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 < 30 mmHg • Anteil an Patienten mit einem post-Valsalva LVOT-G zu Woche 30 < 50 mmHg • Anteil der Patienten mit Verbesserung um mind. eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Die Behandlungseffekte wurden mittels stratifiziertem CMH-Test bestimmt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt präspezifiziert: • Betablocker in der Begleitmedikation (ja vs. nein) im CRF • HOCM-Begleitmedikation (Betablocker vs. CCB vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Altersgruppe (≤ 49 vs. 50–64 vs. ≥ 65 Jahre) • BMI zu Baseline (< 30 vs. ≥ 30) • NYHA-Funktionsklasse zu Baseline (II vs. III) • eGFR nach “Modification of Diet in Renal Disease”-Formel (< 60 ml/min/1,73m² vs ≥ 60 ml/min/1,73m²) • CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp (Normal/Schnell/Ultraschnell vs. Intermediär vs. Langsam)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) <u>Randomisiert</u> • Gesamt n = 81 • Mavacamten n = 54 • Placebo n = 27 b) <u>Tatsächlich geplante Behandlung / Intervention erhalten</u> • Gesamt n = 81 • Mavacamten n = 54 • Placebo n = 27 c) <u>In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt</u> • Gesamt n = 81 • Mavacamten n = 54 • Placebo n = 27
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe auch Abbildung 4-58 <u>Mavacamten</u> Randomisiert n = 54 Therapieabbruch n = 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Placebo</u> Randomisiert n = 27 Therapieabbruch n = 2 Gründe: • Persönliche Gründe n = 1 • Probleme im Zusammenhang mit COVID-19 n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der Patienten zwischen 04.01.2022 und 05.08.2022 Studienzeitraum: 04.01.2022 – 06.03.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende erreicht.
a: nach CONSORT 2010.		
ASA: Alkoholseptumablation; BMI: Body-Mass-Index; CCB: Calciumkanal-Antagonist; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CRF: Prüfbogen; CSS: Clinical Summary Score; CYP: Cytochrom P450 Enzym; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; ITT: Intention to treat; IXRS: Interactive Response System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain-Natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; QTcF: QT-Intervall mit Friderica Korrektur; SAF: Safety-Analysis-Set; SUE: schwerwiegendes UE; TTE: transthorakale Echokardiographie; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Publikation, Studienprotokoll und Registereintrag der Studie EXPLORER-CN [52, 53, 77]		

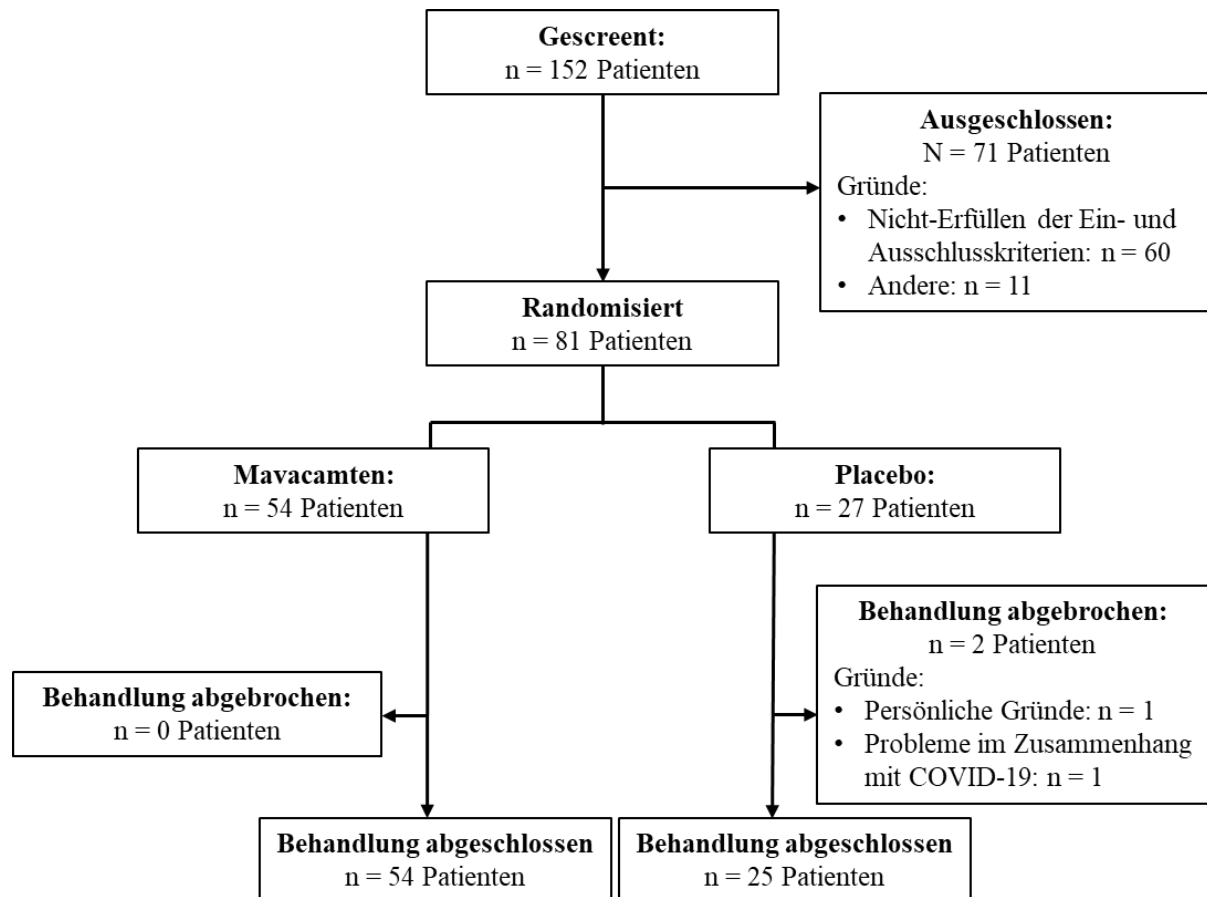


Abbildung 4-58: Flow-Chart für Studie EXPLORER-CN
COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019

Quelle: Tian et al. 2023 [53]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Studie: SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie SEQUOIA-HCM	A
Studienprotokoll der Studie SEQUOIA-HCM	B
Studienbericht der Studie MAPLE-HCM	C
Studienprotokoll der Studie MAPLE-HCM	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den beiden Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische, globale Phase-III-Studien. Die Patienten wurden während der

Randomisierung mittels eines IWRS dem jeweiligen Studienarm zugewiesen. In beiden Studien erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer), da die CPET-Variante einen Einfluss auf die primären Endpunkte haben kann. Weiterhin wurden die Patienten in der Studie SEQUOIA-HCM entsprechend ihrer Begleitmedikation bei Screening (Betablocker: ja vs. Nein) randomisiert, da auch Betablocker einen verzerrenden Effekt auf die Erhebung des primären Endpunktes nehmen können. In der Studie MAPLE-HCM hingegen wurde neben der CPET-Variante zusätzlich nach HOCM-Status (kürzlich diagnostiziert vs. chronische) stratifiziert. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit adäquat erfolgt. Die beiden Studien hatten ein doppel-verblindetes Studiendesign, Patienten, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst, als alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft, wichtige Abweichungen vom Prüfplan festgestellt und die Datenbank geschlossen war.

Da die Betrachtung der TTE-Ergebnisse möglicherweise die Verblindung des Studienarztes und des Studienkoordinators gegenüber der Gruppenzuteilung (Aficamten vs. Kontrollarm) hätte gefährden können, führten nicht verblindete Studienmitarbeiter die TTE durch und werteten sie auch aus. Ein nicht verblindeter Sonograph im Studienzentrum führte die Echokardiogramme durch. Ein nicht verblindeter Kardiologe, der nicht der Studienarzt ist, wertete die Echokardiogramme aus, maß den LVOT-G, die LVEF und gab die TTE-Ergebnisse in das IWRS ein, damit die Dosistitrationen und -anpassungen vorgenommen werden konnten. In der Studie MAPLE-HCM wurden zudem der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz in Ruhe durch den nicht verblindeten Kardiologen gemessen und in das IWRS eingegeben. Alle Mitarbeiter der Einrichtung, einschließlich des nicht verblindeten Echokardiologen und der nicht verblindeten, benannten Person, waren hinsichtlich der Verdeckung der Gruppenzuteilung verblindet. Weder der nicht verblindete Echokardiologe noch der nicht verblindete Sonograph durften die TTE-Ergebnisse dem Rest des Studienteams offenlegen, außer im Falle eines kritischen Sicherheitsproblems (z. B. LVEF < 40 %).

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor.

Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufen. Bei den Studien SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM handelt es sich um doppelblinde RCT, die den Goldstandard in der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels darstellen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Klinisches Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen des Endpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Allgemeine Symptomatik (PGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung zum Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) wurden anhand des FAS vorgenommen. Für den PGI-C waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 95 %; MAPLE-HCM: > 97 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-41). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Allgemeine Symptomatik (PGI-C) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wurden anhand des FAS vorgenommen. Für die EQ-5D-5L VAS waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 95 %; MAPLE-HCM: > 97 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-46). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erhoben mittels CPET**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen des Endpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Verbesserung der Herzstruktur und -funktion erhoben mittels TTE und CMR**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen des Endpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Verbesserung prognostischer Biomarker**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen des Endpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Für den KCCQ waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 97 %; MAPLE-HCM: > 98 %) und in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-70). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet, somit waren auch die Patienten als Endpunkterheber verblindet. Die Auswertungen zum Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) wurden anhand der ITT-Population vorgenommen. Für den Gesamtscore des SAQ-7 waren die Rücklaufquoten in beiden Studien in Woche 24 hoch (SEQUOIA-HCM: > 97 %; MAPLE-HCM: > 97%) und in beiden Behandlungsrmen nahezu identisch (siehe Tabelle 4-77). Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt Anginaassoziierte Lebensqualität (SAQ-7) wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in beiden Studien gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Auswertungen des Endpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Für den Endpunkt wird daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EXPLORER-HCM

Studie: EXPLORER-HCM _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Nutzendossiers [5]	A
Nutzenbewertungsbericht des IQWiG [73]	B
Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens [63]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EXPLORER-HCM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, globale Phase-III-Studie. Die Patienten wurden während der Randomisierung

mittels eines IWRS dem jeweiligen Studienarm zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der CPET-Variante (Laufband vs. Fahrradergometer), da die CPET-Variante einen Einfluss auf die primären Endpunkte haben kann. Weiterhin wurden die Patienten entsprechend ihrer Begleitmedikation bei Screening (Betablocker: ja vs. Nein) stratifiziert randomisiert, da auch Betablocker einen verzerrenden Effekt auf die Erhebung des primären Endpunktes nehmen können. In der Studie EXPLORER-HCM erfolgt die Randomisierung zusätzlich stratifiziert nach Eignung für die CMR-Substudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit adäquat erfolgt. Die Studie hatte ein doppel-verblindetes Studiendesign, Patienten, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst, als alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft, wichtige Abweichungen vom Prüfplan festgestellt und die Datenbank geschlossen war. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor. Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Klinisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeine Symptomatik (PGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Maximale Belastungszeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: NT-proBNP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXPLORER-CN

Studie: EXPLORER-CN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation der Studie EXPLORER-CN	[53]
Studienprotokoll und statistischer Analyseplan der Studie EXPLORER-CN	[52]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EXPLORER-CN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Phase-III-Studie. Die Patienten wurden während der Randomisierung mittels eines IWRS dem jeweiligen Studienarm zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ihrer Begleitmedikation bei Screening (Betablocker: ja vs. Nein), da Betablocker einen verzerrenden Effekt auf die Erhebung des primären Endpunktes nehmen können. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist somit adäquat erfolgt. Die Studie hatte ein doppel-verblindetes Studiendesign, Patienten, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst, als alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft, wichtige Abweichungen vom Prüfplan festgestellt und die Datenbank geschlossen war. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor. Zusammenfassend lässt sich das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Klinisches Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kardiomyopathieassoziierte Lebensqualität (KCCQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal und die Patienten waren in der Studie gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Weitere Analysen sind in einem separaten PDF-Dokument Anhang-4-G abgelegt.