

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

Vom pU vorgelegte Evidenz

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

Design der Studie EXPLORER-HCM

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

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

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Angaben zur Begleittherapie der HOCM sind inkonsistent

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

Ergebnisse

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Mavacamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.