

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 Aficamten gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aficamten im Vergleich mit Mavacamten 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 Aficamten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) ^b	Mavacamten ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass etwaige Begleiterkrankungen oder -symptome adäquat behandelt werden. Eingesetzte Begleitmedikationen sind entsprechend zu dokumentieren. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Durchführung einer invasiven Septumreduktion, z. B. einer chirurgischen Myektomie oder Septumablation, nur in Einzelfällen angezeigt ist und nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für den direkten Vergleich von Aficamten mit Mavacamten liegt keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor.

Für den adjustierten indirekten Vergleich werden aufseiten der Intervention die Studie SEQUOIA-HCM zum Vergleich von Aficamten mit Placebo und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie EXPLORER-HCM zum Vergleich von Mavacamten mit Placebo in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studie SEQUOIA-HCM (Studie mit Aficamten)

Die Studie SEQUOIA-HCM ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II oder III) HOCM.

In die Studie wurden insgesamt 282 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Aficamten (N = 142) oder Placebo (N = 140) zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie SEQUOIA-HCM erfolgte stratifiziert nach HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und Typ der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (Laufband vs. Fahrradergometer).

Die Behandlung mit Aficamten im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo. In beiden Studienarmen war die Fortführung der bisherigen HOCM-Therapie erlaubt.

Die Studie hatte eine geplante Behandlungsdauer von 24 Wochen. Nach der Behandlungsphase erfolgte eine 4-wöchige Nachbeobachtung bis zum Studienende ohne Behandlung mit Aficamten bzw. Placebo

Primärer Endpunkt der Studie SEQUOIA-HCM ist die Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) zum Behandlungsende, erhoben mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung (CPET). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie EXPLORER-HCM (Studie mit Mavacamten)

Die Studie EXPLORER-HCM ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II oder III) HOCM.

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

Bei der Behandlung mit Mavacamten lagen hinsichtlich des Dosierungsschemas in der Studie EXPLORER-HCM mehrere Abweichungen zur Fachinformation vor. Insgesamt ergibt sich daraus jedoch keine Reduktion der Aussagesicherheit für die Studie EXPLORER-HCM. Die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo. In beiden Studienarmen war die Fortführung der bisherigen HOCM-Therapie erlaubt.

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.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulation und der Brückenkomparator sind hinreichend ähnlich. Insgesamt stellen Unterschiede in einzelnen demografischen und klinischen Charakteristika, der Studiendauer und der Begleitbehandlung zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo nicht infrage.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie SEQUOIA-HCM wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D und Patient Global Impression of Change [PGIC]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Gesamtsummenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ-OSS]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und Störung in der Systole (bevorzugter Begriff [PT], SUEs) als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie EXPLORER-HCM wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Symptomatik (erhoben mittels PGIC), SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) als niedrig eingestuft. Die Aussagesicherheit für die Endpunkt SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) ist jedoch aufgrund der Operationalisierung der Erhebung von Nebenwirkungen reduziert. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Belastungsempfinden (erhoben mittels Received-Perception-of-Exertion[RPE]-Skala nach

Borg), Symptomatik (erhoben mittels Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire [HCMSQ] und Patient Global Impression of Severity [PGIS]), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird in der Studie EXPLORER-HCM aufgrund des hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten als hoch eingestuft. Für das Belastungsempfinden ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung in der Studie EXPLORER-HCM erhöht.

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) liegt zwar in beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, jedoch ist aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Für die übrigen eingeschlossenen Endpunkte der beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da keine (geeigneten) Auswertungen für die Nutzenbewertung vorliegen.

Zusammenfassend liegen somit nur für den Endpunkt Gesamtmortalität in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Ergebnisse

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Aficamten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie SEQUOIA-HCM trat kein Todesfall auf. In der Studie EXPLORER-HCM trat lediglich 1 Todesfall im Placeboarm auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Maximale Belastungszeit, Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg), Symptomatik (HCMSQ, PGIC, PGIS) und Gesundheitszustand (PGIC)

Für die Endpunkte maximale Belastungszeit, Belastungsempfinden (erhoben mittels RPE-Skala nach Borg), Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels HCMSQ, PGIC und PGIS) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC) liegen jeweils keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie EXPLORER-HCM die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie EXPLORER-HCM die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aficamten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ist die Datenlage für die vorliegende Nutzenbewertung sehr unsicher, da lediglich für den Endpunkt Gesamtmortalität verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Das Ergebnis dieses Endpunkts

beruht dabei auf nur wenigen Ereignissen. Für diesen Endpunkt ergibt sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo weder ein positiver noch ein negativer Effekt von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten.

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

Tabelle 3: Aficamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) ^b	Mavacamten ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass etwaige Begleiterkrankungen oder -symptome adäquat behandelt werden. Eingesetzte Begleitmedikationen sind entsprechend zu dokumentieren. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Durchführung einer invasiven Septumreduktion, z. B. einer chirurgischen Myektomie oder Septumablation, nur in Einzelfällen angezeigt ist und nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.