

Aficamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 14 squares of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-64

Version: 1.0

Stand: 27.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2323

DOI: 10.60584/A26-64

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Aficamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2026

Interne Projektnummer

A26-64

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-64>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aficamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-64>.

Schlagwörter

Aficamten, Kardiomyopathie – Hypertrophische, Nutzenbewertung, NCT05186818, NCT03470545

Keywords

Aficamten, Cardiomyopathy – Hypertrophic, Benefit Assessment, NCT05186818, NCT03470545

Medizinisch-fachliche Beratung

- Natalie Arnold

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Eric de Mello.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und HOCM Deutschland e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie HOCM Deutschland e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Leonie Eilers
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Mattea Patt
- Snjezana Petzler
- Claudia Selbach
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Aficamten wird angewendet zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klasse II bis III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Arnold, Natalie	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.26
I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.29
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.48
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.55
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.60

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Aficamten	I.7
Tabelle 3: Aficamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Aficamten	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.24
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.29
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.32
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.37
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.39
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten	I.41
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aficamten vs. Mavacamten ..	I.47
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten	I.48
Tabelle 16: Aficamten – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.48
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)	I.56
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)	I.56
Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)	I.57
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM)	I.58
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM)	I.59

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM).....	I.59
--	------

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten über den Brückenkompator Placebo	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPET	Cardiopulmonary Exercise Test (kardiopulmonale Belastungsuntersuchung)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCMSQ	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	implantierter Kardioverter-Defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	left ventricular Outflow Tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt)
MACE	Major Adverse Cardiac Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
pVO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RER	Respiratory Exchange Rate (Atemgasverhältnis)
RPE	Received Perception of Exertion
SAQ-7	Seattle Angina Questionnaire-7
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aficamten (Stand zum 20.03.2026)
- bibliografische Recherche zu Aficamten (letzte Suche am 16.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Aficamten (letzte Suche am 16.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Aficamten (letzte Suche am 17.03.2026)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Mavacamten (letzte Suche am 16.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Mavacamten (letzte Suche am 20.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Mavacamten (letzte Suche am 20.03.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Aficamten (letzte Suche am 08.06.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Mavacamten (letzte Suche am 08.06.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Aficamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt in Modul 4 A ergänzend die Studien SEQUOIA-HCM (Aficamten vs. Placebo) [2] und MAPLE-HCM (Aficamten vs. Metoprololsuccinat) [3] bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM vor. In beiden Studien entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum direkten Vergleich von Aficamten mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich

Da der pU keine direkt vergleichende RCT mit Aficamten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert hat, führt er eine Recherche nach RCTs für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] durch. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU 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.

Zudem legt der pU in Modul 4 A aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend die Studie EXPLORER-CN [5] zum Vergleich von Mavacamten mit Placebo vor. Zu der ergänzenden Darstellung des pU gehört ebenfalls eine Metaanalyse der Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN. Der pU begründet die lediglich ergänzende Darstellung der Ergebnisse dieser Studie mit Unterschieden hinsichtlich der Datengrundlage und Heterogenität der Ergebnisse eines Endpunkts in der Metaanalyse mit der Studie EXPLORER-HCM. Die Studie EXPLORER-CN ist für die vorliegende Dossierbewertung nicht geeignet, da relevante Abweichungen zur Fachinformation im Dosierungsschema von Mavacamten vorliegen. Laut Fachinformation von Mavacamten ist das Dosierungsschema abhängig vom Cytochrom P450 2C19-Phänotyp (langsamer oder intermediärer, normaler, schneller und ultraschneller metabolisierender Phänotyp). Für Patientinnen und Patienten mit einem langsam metabolisierenden Phänotyp soll eine Anfangsdosis von 2,5 mg Mavacamten verwendet werden (5 mg Mavacamten für alle anderen Phänotypen). In der Studie EXPLORER-CN haben alle Patientinnen und Patienten eine Anfangsdosis von 2,5 mg erhalten, unabhängig vom Cytochrom P450 2C19-Phänotyp. Lediglich 13 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm zeigten jedoch einen langsam metabolisierenden Phänotyp [5]. Daher haben 87 % der Patientinnen und Patienten in der Studie EXPLORER-CN eine nicht der Fachinformation entsprechende, unterdosierte Anfangsdosis Mavacamten erhalten. Diese Unterdosierung kann Auswirkungen auf alle betrachteten Endpunkte haben. Aus diesem Grund ist die Studie EXPLORER-CN nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung und wird, in Übereinstimmung mit dem pU, nicht in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Aficamten vs. Placebo						
CY 6031 (SEQUOIA-HCM ^d)	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [2]
Mavacamten vs. Placebo						
MYK-461-005 (EXPLORER-HCM ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [9,10]	ja [11-16]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie EXPLORER-HCM wurde bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Mavacamten vorgelegt und bewertet [15,16].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

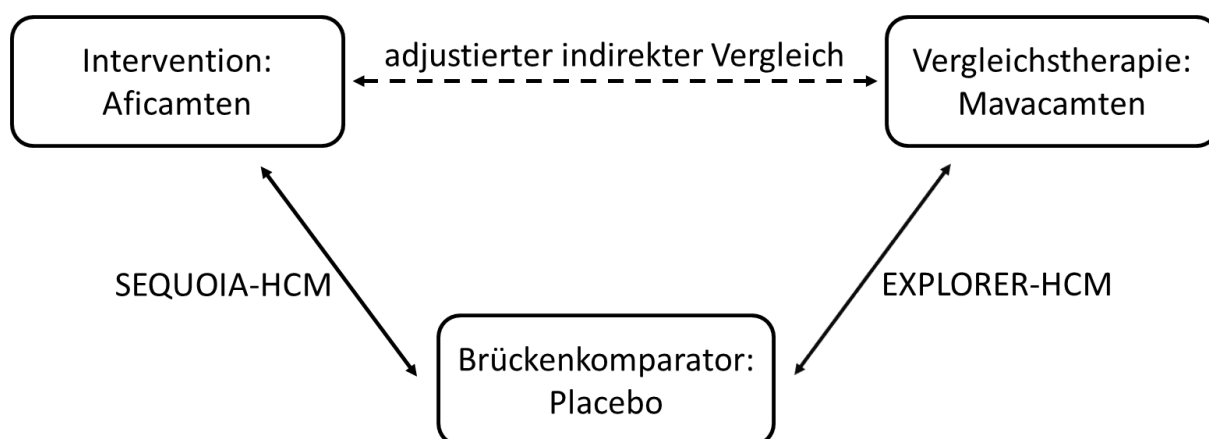


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Aficamten und Mavacamten über den Brückenkompator Placebo

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 und beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Aficamten vs. Placebo						
SEQUOIA-HCM	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–85 Jahre) mit symptomatischer HOCM ^b (NYHA- Klasse II–III)	Aficamten (N = 142) Placebo (N = 140)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	82 Studienzentren in: China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2022–12/2023	primär: pVO ₂ sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Mavacamten vs. Placebo						
EXPLORER-HCM	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer HOCM ^c (NYHA- Klasse II–III)	Mavacamten (N = 123) Placebo (N = 128)	Screening: 5 Wochen Behandlung: 30 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen	68 Studienzentren in: EU ^d , Israel, USA, Vereinigtes Königreich 05/2018–05/2020	primär: klinisches Ansprechen ^e sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Diagnose einer HOCM gemäß den folgenden Kriterien: 1. LV-Hypertrophie und nicht-dilatierten linksventrikulären Herzkammer in Abwesenheit von anderen kardialen Erkrankungen und 2. eine enddiastolische LV-Wanddicke von ≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei einer bekannten krankheitsverursachenden Genmutation oder bei positiver HCM-Familienanamnese) c. Diagnose einer HOCM gemäß den folgenden Kriterien der geltenden ACC/AHA und ESC-Leitlinien: 1. unerklärte LV-Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern in Abwesenheit von anderen kardialen und systemischen Erkrankungen und mit einer maximalen LV Wanddicke ≥ 15 mm (oder ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese) und 2. LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg beim Screening in Ruhe, nach Valsalva-Manöver, oder nach körperlicher Belastung. d. beinhaltet laut Angaben der Vollpublikation zur Studie EXPLORER-HCM [11] die Länder Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien und die Tschechische Republik e. kombinierter Endpunkt definiert als Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Verbesserung pVO₂ um ≥ 1,5 ml/kg/min CPET und Verbesserung NYHA-Klasse um ≥ 1 oder Verbesserung pVO₂ um ≥ 3 ml/kg/min CPET ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; ESC: European Society of Cardiology; EU: Europäische Union; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; LV: linksventrikulär; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; pVO ₂ : maximale Sauerstoffaufnahme; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Aficamten vs. Placebo		
SEQUOIA-HCM	Aficamten 5–20 mg 1-mal täglich ^a , oral	Placebo 1-mal täglich, oral
Erlaubte Vor-/ Begleitbehandlung ▪ patientenindividuell eingestellte Begleitmedikation entsprechend der bisherigen HOCM-Therapie gemäß lokaler Praxis mit Betablockern, Verapamil, Diltiazem oder Disopyramid (in Kombination mit einem Betablocker und / oder einem Kalziumkanalblocker)^b ▪ Notfallbehandlung z. B. mit Dobutamin Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ Septumreduktionstherapie (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) vor Studienbeginn oder geplant während der Studie ▪ Einsatz eines ICD innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder eine geplante ICD-Implantation während der Studie ▪ kardiotoxische Medikation z. B. Doxorubicin ▪ vorherige Behandlung mit Mavacamten		
Mavacamten vs. Placebo		
EXPLORER-HCM	Mavacamten 2,5–15 mg 1-mal täglich ^c , oral	Placebo 1-mal täglich, oral
Erlaubte Vor-/ Begleitbehandlung ▪ HOCM-Begleittherapie bestehend aus z. B. Betablockern oder Verapamil oder Diltiazem gemäß Leitlinie und nach ärztlicher Maßgabe^d Nicht erlaubte Vor-/ Begleitbehandlung ▪ Disopyramid oder Ranolazin ab 14 Tage vor Screening ▪ Kombination aus Betablockern und Verapamil oder Diltiazem ab 14 Tage vor Screening ▪ invasive Septum-Reduktionstherapie (Myektomie oder TASH) ab 6 Monate vor Screening ▪ Einsatz eines ICD oder Austausch des Pulsgenerator ab 2 Monate vor Screening ▪ CYP2C19-Inhibitoren oder starke CYP3A4-Inhibitoren oder Johanniskraut ab 14 Tage vor Screening ▪ kardiotoxische Medikation z. B. Doxorubicin		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Es wurde eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Dosierung angestrebt (Überwachung mittels Plasmakonzentrationsmessung und Echokardiografie). Die Dosierungsstufen waren 5, 10, 15, 20 mg mit einer Initialdosis von 5 mg: ▫ Eine Dosiserhöhung um 1 Stufe (maximal 20 mg) war zu Woche 2, 4, 6 möglich, beim Erfüllen folgenden Kriterien: post-Valsalva LVOT-G von ≥ 30 mmHg und einer biplanen LVEF ≥ 55 %. Nach Woche 6 bzw. nach einer Dosisreduktion waren keine Dosiserhöhungen mehr erlaubt. ▫ Eine Dosisreduktion um 1 Stufe (bzw. von 5 mg auf Placebo) erfolgte bei einer LVEF < 50 %. Eine Dosisreduktion konnte bei jeder geplanten oder ungeplanten Visite stattfinden. ▫ Eine Dosisunterbrechung erfolgte bei einer LVEF < 40 % für ≥ 7 Tage nach Rücksprache mit dem Medical Monitor b. Patienten und Patientinnen sollten medikamentös optimal eingestellt sein, in stabiler, gut verträglicher Dosierung ab ≥ 6 Wochen vor der Randomisierung. Die Dosis der HOCM-Begleittherapie sollte soweit angemessen bis zum Ende der Studie nicht geändert werden. Die Prüferin oder der Prüfer konnten jederzeit die Begleittherapie anpassen, falls dies für eine angemessene unterstützende Versorgung notwendig war. c. Es wurde eine individuell verträgliche und therapeutisch wirksame Mavacamten-Dosierung angestrebt (Überwachung mittels Plasmakonzentrationsmessung und Echokardiografie). Die Dosierungsstufen waren 2,5, 5, 10, 15 mg mit einer Initialdosis von 5 mg: ▫ Eine Dosiserhöhung um 1 Stufe (maximal 15 mg) erfolgte 2 Wochen nach einer Untersuchung in Woche 8 und 14 bei einer PK < 350 ng/mg, einem LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg und einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe. Nach Woche 14 bzw. nach einer Dosisreduktion waren keine Dosiserhöhungen mehr erlaubt. ▫ Eine Dosisreduktion um 1 Stufe (bzw. von 2,5 mg auf Placebo) erfolgte in Woche 6, 8, 10, 14, 20, 24 und 28 bei einer PK zwischen > 700 ng/ml und < 1000 ng/ml, sowie einer LVEF ≥ 50 % in Ruhe zum Messzeitpunkt 2 Wochen zuvor. In Woche 8 basierte die Dosisreduktion nur auf dem PK-Wert. ▫ Eine Dosisunterbrechung erfolgte bei einer LVEF < 50 % in Ruhe oder einer PK ≥ 1000 ng/ml oder einer 15-prozentigen Erhöhung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert oder einem QTcF-Wert ≥ 520 ms bei einer ventrikulären Depolarisation < 120 ms oder einem QTcF-Wert ≥ 550 ms bei einer ventrikulären Depolarisation ≥ 120 ms. Die Studienmedikation wurde frühestens 6 Wochen nach Dosisunterbrechung mit einer um 1 Stufe niedrigeren Dosis (bzw. von 2,5 mg auf Placebo) für die restliche Studiendauer wieder aufgenommen, wenn die Kriterien für eine Dosisunterbrechung nicht mehr erfüllt waren (Überprüfung frühestens 2 Wochen nach Dosisunterbrechung). Ansonsten wurde für die restliche Studiendauer auf Placebo gewechselt. d. Patienten und Patientinnen sollten medikamentös optimal eingestellt sein, in stabiler, gut verträglicher Dosierung ab ≥ 2 Wochen vor dem Screening. Die Dosis der HOCM-Begleittherapie sollte bis zum Ende der Studie nicht geändert werden, außer es ergaben sich Gründe hinsichtlich der Sicherheit oder Verträglichkeit. CYP: Cytochrom 450; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; PK: Plasmakonzentration; QTcF: nach Fridericia korrigierte QT-Zeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TASH: transkoronare Ablation der Septumhypertrophie		

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. Die Diagnose einer HOCM musste aufgrund einer unerklärten

linksventrikulären Hypertrophie mit nicht-dilatierten Herzkammern und einer maximalen linksventrikulären Wanddicke von ≥ 15 mm gestellt werden. Des Weiteren musste bei Patientinnen und Patienten ein linksventrikulärer-Ausflusstrakt(LVOT)-Spitzengradient von ≥ 30 mmHg in Ruhe und ≥ 50 mmHg nach Valsalva-Manöver im Screening bestehen. Darüber hinaus musste zum Zeitpunkt des Screenings die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 60 % liegen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bekannten oder vermuteten infiltrativen, genetischen oder Speichererkrankungen, die eine Herzhypertrophie verursachen, welche einer HOCM ähnelt. Zudem durften vor Studienbeginn keine invasive Septumreduktion (chirurgische Myektomie oder perkutane Alkohol-Septumablation) durchgeführt worden sein bzw. 3 Monate vor dem Screening kein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt worden sein. Eine invasive Septumreduktion oder ein ICD durfte ebenfalls nicht während der Studie geplant sein. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von Synkopen oder anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie bei körperlicher Belastung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening von der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit einem paroxysmalen oder permanenten Vorhofflimmern wurden nur ausgeschlossen, falls eine Behandlung zur Wiederherstellung des Rhythmus weniger als 6 Monate vor dem Screening erforderlich war oder eine Frequenzkontrolle und Antikoagulation mindestens 6 Monate vor dem Screening nicht erreicht wurden.

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 [17]. Abweichungen zwischen dem in der Studie SEQUOIA-HCM angewandten Dosierungsschema und den Vorgaben der Fachinformation bestanden in 2 Punkten. Zum einen kann gemäß Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit einem LVOT-Gradienten von ≥ 100 mmHg eine Anfangsdosis von 10 mg in Betracht gezogen werden. In der Studie SEQUOIA-HCM erhielten hingegen alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom LVOT-Gradienten eine initiale Dosis von 5 mg. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die gemäß Fachinformation eine höhere Anfangsdosis infrage gekommen wäre, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmen. Im Interventionsarm betrug der mediane LVOT-Gradient in Ruhe 51 mmHg (3. Quartil 73 mmHg) und der mediane LVOT-Gradient nach Valsalva-Manöver 84 mmHg (3. Quartil 99 mmHg). Zum anderen empfiehlt die Fachinformation eine Dosiserhöhung in Abständen von 2 bis 8 Wochen bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis bzw. der maximalen Dosis von 20 mg. In der Studie SEQUOIA-HCM waren Dosiserhöhungen ausschließlich in den Wochen 2, 4 und 6 vorgesehen.

Dabei erhielten 3,6 % der Patientinnen und Patienten eine Dosis von 5 mg zu Woche 6, während 48,6 % zu Woche 6 die maximale Dosis von 20 mg erreichten. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Unterschiede die Übertragbarkeit oder Relevanz der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung wesentlich beeinträchtigten. Zum einen handelt es sich bei der höheren Anfangsdosis von 10 mg gemäß Fachinformation ausdrücklich um eine optionale Empfehlung und nicht um eine verbindliche Vorgabe. Zum anderen erlaubt auch das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsintervall von bis zu 8 Wochen innerhalb eines 24-wöchigen Behandlungszeitraums lediglich 3 Dosisescalationen. Das in der Studie angewandte Dosierungsschema weicht daher hinsichtlich der Anzahl möglicher Dosiserhöhungen nicht wesentlich von der Fachinformation ab. Insgesamt führen die beschriebenen Unterschiede nicht zu einer Verringerung der Aussagesicherheit der Studie SEQUOIA-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 24 Wochen. Nach der Behandlungsphase erfolgte eine 4-wöchige Nachbeobachtung bis zum Studienende ohne Behandlung mit Aficamten bzw. Placebo. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer offenen Extensionsstudie teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Aficamten erhielten.

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. Die Diagnose einer HOCM musste gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology / American Heart Association und der European Society of Cardiology bestehen [18,19]. Darüber hinaus musste zum Zeitpunkt des Screenings die LVEF ≥ 55 % in Ruhe liegen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bekannten Infiltrations- oder Speicherkrankheiten, die eine kardiale Hypertrophie verursachen, welche einer HOCM ähnelt. Zudem durften bis 6 Monate vor dem Screening keine invasive Septumreduktion (chirurgische Myektomie oder Alkohol-Septumablation) durchgeführt worden sein bzw. 2 Monate vor dem Screening kein ICD eingesetzt oder ausgetauscht worden sein. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von Synkopen oder anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie bei körperlicher Belastung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening von der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit

einem paroxysmalen, intermittierenden Vorhofflimmern wurden ebenfalls ausgeschlossen. Nur Patientinnen und Patienten mit einem persistierenden oder permanenten Vorhofflimmern, welches eine adäquate Frequenzkontrolle und eine Antikoagulation mindestens 4 Wochen vor dem Screening zeigte, durften an der Studie teilnehmen.

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 [20]. So wird in der Fachinformation das Dosierungsschema abhängig vom Phänotyp (langsamer oder intermediärer, normaler, schneller und ultraschneller Cytochrom P450 2C19-metabolisierender Phänotyp) unterschieden. Patientinnen und Patienten mit einem langsam metabolisierenden Phänotyp sollen mit einer Anfangsdosis von 2,5 mg beginnen und eine Höchstdosis von 5 mg täglich nicht überschreiten, während alle anderen Phänotypen mit einer Dosis von 5 mg beginnen sollen. Zwar gab es in der Studie EXPLORER-HCM kein gesondertes Dosierungsschema abhängig vom Phänotyp, da aber in der Studie nur 5 Patientinnen und Patienten (2 %) mit einem langsam metabolisierenden Phänotyp eingeschlossen waren, wird nicht davon ausgegangen, dass dies relevante Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie EXPLORER-HCM hat. Darüber hinaus unterschied sich das in der Studie verwendete Dosierungsschema dahingehend von der Fachinformation, als dass es zusätzlich zu den Parametern LVOT-Gradient und LVEF auch die Plasmakonzentration von Mavacamten berücksichtigte. Außerdem waren Dosiserhöhungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt möglich (ab Woche 8 in der Studie EXPLORER-HCM vs. ab Woche 12 gemäß Fachinformation). Die vorgezogene Dosiserhöhung zu Woche 8 trifft auf 40 % der Patientinnen und Patienten zu. Es lässt sich jedoch insgesamt nicht abschätzen, wie viele der Patientinnen und Patienten mit einem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschema behandelt wurden. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die hieraus resultierenden Unsicherheiten so groß sind, dass sie die Relevanz der Studie für die vorliegende Fragestellung vollständig infrage stellen. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) schlussfolgert, dass eine vergleichbare Effektivität zwischen den verschiedenen Dosierungsschemata zu erwarten ist [21]. Insgesamt ergeben sich daraus keine Konsequenzen 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. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer 5-jährigen Extensionsstudie (MAVA-LTE) teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Mavacamten erhielten [22].

Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM ist der kombinierte Endpunkt klinisches Ansprechen (zur Definition siehe Tabelle 6). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Aficamten vs. Placebo		Mavacamten vs. Placebo	
	SEQUOIA-HCM		EXPLORER-HCM	
	Aficamten	Placebo	Mavacamten	Placebo
	N = 142	N = 140	N = 123	N = 128
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (13)	59 (13)	59 (12)	59 (12)
Geschlecht [m / w], %	61 / 39	58 / 42	54 / 46	65 / 35
Abstammung, n (%)				
weiß	108 (76)	115 (82)	115 (94)	114 (89)
asiatisch	29 (20)	25 (18)	4 (3)	2 (2)
andere ^a	5 (4)	0 (0)	4 (3)	12 (9)
Krankheitsdauer der HOCM [Jahre]				
MW (SD)	5,6 (5,4)	6,0 (6,5)	7,0 (7,2)	7,4 (6,6)
Median [Q1; Q3]	4,1 [1,4; 7,9]	4,1 [1,4; 8,4]	4,4 [2,1; 10,5]	6,3 [2,5; 10,3]
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,0 (3,8)	28,2 (3,8)	29,7 (4,9)	29,2 (5,6)
NYHA-Funktionsklasse, n (%)				
II	108 (76)	106 (76)	88 (72)	95 (74)
III	34 (24)	33 (24)	35 (29)	33 (26)
IV	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Eignung für eine SRT, n (%)	32 (23)	29 (21)	k. A.	k. A.
LVOT-G in Ruhe [mmHg], MW (SD)	55 (27)	55 (32)	52 (29)	51 (32)
LVEF [%], MW (SD)	75 (6)	75 (6)	74 (6)	74 (6)
maximale Wanddicke des linken Ventrikels [cm], MW (SD)	2,1 (0,3)	2,1 (0,3)	1,9 (0,4)	2,1 (0,3)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Aficamten vs. Placebo		Mavacamten vs. Placebo	
	SEQUOIA-HCM		EXPLORER-HCM	
	Aficamten	Placebo	Mavacamten	Placebo
	N = 142	N = 140	N = 123	N = 128
HOCM-Hintergrundtherapie, n (%)				
Betablocker	86 (61)	87 (62)	94 (76)	95 (74)
Kalziumkanal-Antagonist	44 (31)	35 (25)	25 (20)	17 (13)
Disopyramid	16 (11)	20 (14)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	5 (4 ^b) ^c	4 (3 ^b) ^c	4 (3 ^b) ^d	3 (2 ^b) ^d
Studienabbruch, n (%)	3 (2 ^b) ^e	3 (2 ^b) ^e	4 (3 ^b) ^f	2 (2 ^b) ^f
a. eigene Berechnung, zusammengefasst aus den Kategorien „schwarz / afroamerikanisch“, „Ureinwohner Amerikas / Alaskas“ und „andere“ b. eigene Berechnung c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben: eigene Berechnung, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einverständniserklärung (1 % vs. 0 %), UEs (< 1 % vs. 1 %), Protokollabweichung: (1 % vs. 0 %). d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben: eigene Berechnung, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (2 % vs. 0 %). Zusätzlich ist 1 Patientin oder Patient im Kontrollarm gestorben. e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben: eigene Berechnung, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einverständniserklärung (1 % vs. 0 %), Entscheidung des Studienarztes: (0 % vs. 1 %). f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben: eigene Berechnung, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (2 % vs. 0 %). BMI: Body-Mass-Index; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SRT: Septumreduktionstherapie; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientenpopulationen sind zwischen den einzelnen Studien und Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten in den beiden Studien waren im Mittel 59 Jahre alt und mehrheitlich weiß und männlich. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung war in der Studie SEQUOIA-HCM mit 19 % höher als in der EXPLORER-HCM mit 2 %. Die bisherige Krankheitsdauer der HOCM betrug in den beiden Studien im Median etwas mehr als 4 Jahre. Nur im Kontrollarm der EXPLORER-HCM lag der Median mit 6,3 Jahren Krankheitsdauer darüber. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (76 % in der SEQUOIA-HCM und 73 % in der EXPLORER-HCM) zeigte eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgrund ihrer Herzerkrankung (NYHA-Klasse II). Eine Eignung für eine Septumreduktionstherapie war nur für die Studie SEQUOIA-HCM berichtet und lag bei 22 %.

In beiden Studien lag die LVEF im Screening im Mittel bei ca. 74 %. Der Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielt einen Betablocker oder Kalziumkanalblocker als HOCM-Begleittherapie. Ungefähr 13 % der Patientinnen und Patienten in der Studie SEQUOIA-HCM erhielten zusätzlich Disopyramid.

In den beiden Studien brachen insgesamt wenige Patientinnen und Patienten (ca. 3 %) die Therapie bzw. Studie vorzeitig ab.

I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Nachfolgend werden zentrale Aspekte, die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffend, über die in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Die Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM sind multizentrische, placebokontrollierte, verblindete RCTs, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM eingeschlossen wurden. Insgesamt weisen die Studien ein weitgehend vergleichbares Studiendesign auf. Es liegen geringfügige Unterschiede bei den für den Studieneinschluss relevanten Diagnosekriterien vor. In der Studie SEQUOIA-HCM war der LVOT-Spitzengradient nicht Bestandteil der Diagnosekriterien, sondern wurde als separates Einschlusskriterium berücksichtigt. Dabei galten abhängig von der Messmethode unterschiedliche Schwellenwerte (≥ 30 mmHg in Ruhe und ≥ 50 mmHg nach Valsalva-Manöver). Darüber hinaus konnte in der Studie SEQUOIA-HCM eine linksventrikuläre Wanddicke von ≥ 13 mm auch beim Vorliegen einer bekannten krankheitsverursachenden Genmutation als Diagnosekriterium herangezogen werden. Weitere geringfügige Unterschiede in den Einschlusskriterien zeigten sich auch in der LVEF (≥ 60 % in der SEQUOIA-HCM vs. ≥ 55 % in der EXPLORER-HCM) und der oberen Altersgrenze (85 Jahre in der SEQUOIA-HCM vs. keine obere Altersgrenze in der EXPLORER-HCM). Es liegen keine Hinweise vor, dass durch die geringfügigen Unterschiede bei den Einschlusskriterien insgesamt unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen wurden.

Die Zeiträume der Durchführung unterschieden sich um wenige Jahre, stellen jedoch die Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage. Während die Studie SEQUOIA-HCM auf Interventionsseite im Zeitraum von 2022 bis 2023 durchgeführt wurde, erfolgte die Durchführung der Studie EXPLORER-HCM auf Vergleichsseite zwischen 2018 bis 2020.

Ein Unterschied im Studiendesign zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM betrifft die Behandlungs- und Studiendauer. Die placebokontrollierte Behandlungsphase der Studie SEQUOIA-HCM betrug 24 Wochen, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtung bis

zum Studienende (insgesamt 28 Wochen). Im Vergleich dazu war die placebokontrollierte Behandlungsphase in der Studie EXPLORER-HCM länger, nämlich 30 Wochen mit einer 8-wöchigen Nachbeobachtung bis zum Studienende (insgesamt 38 Wochen). Insgesamt unterscheidet sich die Behandlungsdauer um 6 Wochen und die Studiendauer um 10 Wochen zwischen den beiden Studien. Die Unterschiede in der Behandlungs- und Studiendauer stellen in der vorliegenden Datensituation die Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich insgesamt nicht infrage, da keine relevanten Veränderungen in dem Zeitraum nach Woche 24 erwartet werden.

Insgesamt bestehen keine Abweichungen im Studiendesign, die die Ähnlichkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich infrage stellen.

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen

Angaben zu Patientencharakteristika der Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM sind Abschnitt I 3.2 zu entnehmen. Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien hinreichend vergleichbar.

Ein Unterschied zwischen den beiden Studien der vorliegenden Nutzenbewertung besteht im Anteil an asiatischen Patientinnen und Patienten von ca. 19 % in der Studie SEQUOIA-HCM gegenüber 2 % in der Studie EXPLORER-HCM, da in der Studie SEQUOIA-HCM auch Studienzentren in China beteiligt waren. Der pU legt im Dossier keine Daten vor, anhand derer beurteilt werden könnte, ob die asiatische Abstammung einen relevanten Effektmodifikator darstellt. Es liegen auch keine Subgruppenanalysen nach Abstammung für die Studie SEQUOIA-HCM vor. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Metaanalysen der beiden Studien EXPLORER-HCM und EXPLORER-CN (Studie mit asiatischer Population) sind ebenfalls nur sehr eingeschränkt für eine Beurteilung geeignet, da sich neben der Abstammung der Patientinnen und Patienten auch die eingesetzte Dosierung von Mavacamten unterscheidet. In den Metaanalysen zeigt sich keine konsistente Heterogenität. Die vom pU festgestellte Heterogenität in lediglich einem Endpunkt wird nicht als Zeichen einer Relevanz des Merkmals Abstammung interpretiert. Letztlich ist die Bedeutung des Unterschieds hinsichtlich der Abstammung zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM für den indirekten Vergleich unklar, dennoch wird der indirekte Vergleich dadurch nicht gänzlich infrage gestellt.

Ein weiterer geringfügiger Unterschied zeigt sich im Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem ICD. In der Studie SEQUOIA-HCM lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem ICD bei 14 % und in der Studie EXPLORER-HCM bei 22 %. Die diesbezüglichen Ausschlusskriterien waren in den beiden Studien weitgehend vergleichbar. In der Studie SEQUOIA-HCM waren Patientinnen und Patienten mit einem ICD ≤ 3 Monate vor Screening von der Teilnahme ausgeschlossen, in der Studie EXPLORER-HCM solche mit einem ICD ≤ 2

Monate vor Screening. Ein ICD kann ein Anzeichen einer schwereren Erkrankung darstellen. Dieses Merkmal wird ebenfalls über die NYHA-Klassen angegeben, deren Verteilung zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM vergleichbar ist. Insgesamt stellt der geringfügig unterschiedliche Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem ICD in den Studien die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage.

Unter Berücksichtigung der als hinreichend vergleichbar eingeschätzten Ein- und Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass geringfügige Unterschiede in einzelnen Patientencharakteristika eine Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM nicht infrage stellen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparsators sowie der Begleitbehandlung

Der Brückenkomparsator im vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich ist Placebo. Zusätzliche medikamentöse Therapien als Begleitbehandlung der HOCM waren in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM erlaubt. In beiden Studien sollte diese Begleitbehandlung optimal eingestellt sein, in stabiler, gut verträglicher Dosierung ab ≥ 6 Wochen vor der Randomisierung (SEQUOIA-HCM) bzw. ab ≥ 2 Wochen vor dem Screening (EXPLORER-HCM) und bis zum Ende der Studie nicht geändert werden. Eine Anpassung der Dosierung war in der Studie SEQUOIA-HCM jederzeit möglich, sofern dies nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers aufgrund einer unzureichenden unterstützenden Versorgung erforderlich war. In der Studie EXPLORER-HCM war eine Anpassung der Dosierung hingegen nur aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit zulässig. Ein Unterschied zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM besteht hinsichtlich der zulässigen Begleitbehandlung. In der Studie SEQUOIA-HCM waren sowohl Disopyramid als auch die Kombination aus nicht vasodilatierenden Betablockern und Kalziumkanalblockern erlaubt. In der Studie EXPLORER-HCM waren diese beiden Begleitbehandlungen gemäß Studienprotokoll nicht zulässig. Insgesamt wurden 13 % der Patientinnen und Patienten in der Studie SEQUOIA-HCM mit Disopyramid behandelt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Betablockern und Kalziumkanalblockern behandelt wurden, lag in der Studie SEQUOIA-HCM bei 5 %. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studien erhielt einen Betablocker (hauptsächlich Metoprolol und Bisoprolol). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden, war in der Studie SEQUOIA-HCM geringer (61 %) im Vergleich zur Studie EXPLORER-HCM (75 %). Demgegenüber wurden in der Studie SEQUOIA-HCM mehr Patientinnen und Patienten mit einem Kalziumkanalblocker behandelt (28 %) im Vergleich zur Studie EXPLORER-HCM (17 %). Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Begleitbehandlung war in der Studie SEQUOIA-HCM mit 15 % höher als in der Studie EXPLORER-HCM mit 8 %.

Trotz dieser Unterschiede wird die Begleitbehandlung in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM insgesamt als hinreichend vergleichbar eingeschätzt. Aus den genannten Unterschieden ergibt sich keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit. Die Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulation und der Brückenkomparator sind hinreichend ähnlich. Insgesamt stellen die beschriebenen 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.

I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA-HCM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die Patientencharakteristika der Studien die gesamte Population mit symptomatischer HOCM abbildeten und dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprächen.

Die Studien seien überwiegend in westlich entwickelten Ländern inklusive Deutschland durchgeführt worden. Hinsichtlich der Studie SEQUOIA-HCM gibt der pU an, dass entsprechend den demographischen Patientencharakteristika, den Komorbiditäten und den gegebenen Begleitmedikation die Studienergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Hinsichtlich der Studie EXPLORER-HCM führt der pU aus, dass durch den G-BA während der Nutzenbewertung Unsicherheiten bezüglich der zulassungskonformen Anwendung von Mavacamten in der Studie angemerkt wurden: In der Studie wurde ein leicht abweichendes Schema zur Dosierung und Dosisanpassung verwendet, als die Fachinformation vorsieht. Der pU gibt an, dass das Dosierungsschema laut Fachinformation basierend auf der Studie EXPLORER-HCM im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens weiterentwickelt worden sei, wobei sowohl die Messung der Mavacamten-Plasmakonzentration entfallen sei als auch das angepasste Dosierungsschema für Patientinnen und Patienten mit einem langsam Cytochrom P450 2C19-metabolisierenden Phänotyp hinzugefügt worden sei. Er gibt an, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie EXPLORER-HCM daher auch durch den G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss nicht eingeschränkt worden sei.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten

Vergleich Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität ^a	Maximale Belastungszeit ^b	Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg) ^b	Symptomatik (HCMSQ)	Symptomatik (PGIC)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Störung in der Systole (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs	
Aficamten vs. Placebo														
SEQUOIA-HCM	ja	nein ^c	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	
Mavacamten vs. Placebo														
EXPLORER-HCM	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	nein ^e	
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^f	nein ^e	nein ^f	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. erhoben während der CPET c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. Endpunkt nicht erhoben e. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind. f. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt I 4.2) g. indirekter Vergleich nicht durchführbar, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CPET: kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Anmerkung zu den eingeschlossenen Endpunkten

Morbidität

Maximale Belastungszeit

In der Studie SEQUOIA-HCM wurde zum Screening und zu Woche 24 jeweils eine CPET mit sukzessiv ansteigender Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer mit angeschlossenem Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten

sollten vor der CPET eine 4-stündige Nahrungskarenz einhalten. Die CPET erfolgte zunächst für 5 Minuten ohne Bewegung in Ruhe, gefolgt von 3 Minuten auf der niedrigsten Stufe ohne Steigerung. Anschließend wurde die Belastung jede Minute um 1 Stufe (20 Watt) erhöht, bis die maximale Belastung erreicht war. Eine Beendigung der CPET nach einer vorab festgelegten maximalen Untersuchungsdauer war nicht vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß CPET Manual ermutigt eine maximale Belastung mit einem Atemgasverhältnis (RER) von $\geq 1,1$ zu erreichen (Angabe aus dem Studienprotokoll ist hingegen ein $\text{RER} \geq 1,05$).

In der Studie EXPLORER-HCM wurde zum Screening und zu Woche 30 jeweils eine CPET mit sukzessiv ansteigender Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer unter EKG-Aufzeichnung durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten sollten vor der CPET eine 4-stündige Nahrungskarenz einhalten. Die CPET erfolgte für 2 Minuten auf der niedrigsten Stufe ohne Steigerung, gefolgt von einer Steigerung um 1 Stufe alle 2 Minuten bis zur maximalen Belastung oder maximal 22 Minuten. Die tatsächliche Höhe der jeweiligen Belastungssteigerung (z. B. in Watt) ist nicht beschrieben. Die maximale Belastung wurde anhand verschiedener Parameter definiert, unter anderem anhand eines RER von $\geq 1,1$ oder einer Patientenerschöpfung von > 18 auf der RPE-Skala nach Borg.

Die Durchführung der CPET unterscheidet sich zwischen den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM deutlich. Bereits zu Minute 8 der Untersuchung bestanden wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Protokolls der CPET. Während in der Studie SEQUOIA-HCM zu diesem Zeitpunkt die erste Steigerung der Belastung erfolgte, war in der Studie EXPLORER-HCM bereits die 4. Steigerung erreicht. Auch im weiteren Verlauf der CPET erfolgten die Belastungssteigerungen in unterschiedlichen Intervallen. Die Art der Belastungssteigerung kann aufgrund von fehlenden Informationen nicht verglichen werden. Darüber hinaus unterscheiden sich die Kriterien für die Erfassung der maximalen Belastung zwischen den Studien. Zudem bestand in der Studie SEQUOIA-HCM grundsätzlich die Möglichkeit eine maximale Belastungszeit über 22 Minuten hinausgehende zu erreichen. Dies war in der Studie EXPLORER-HCM nicht möglich.

Abgesehen von der Durchführung der CPET sind auch die vorliegenden Operationalisierungen des Endpunkts nicht geeignet eine patientenrelevante maximale Belastungszeit abzubilden. Im Modul 4 A beschreibt der pU die maximale Belastungszeit als allgemeinen Indikator für die Gesamtbelastung der Patientin bzw. des Patienten. Beim RER handelt es sich jedoch um einen Laborparameter, für den unklar ist, ob er die individuell wahrgenommene maximale Belastungsgrenze der Patienten bzw. des Patienten widerspiegelt.

Aufgrund der unterschiedlichen Protokolle der CPET, der unterschiedlichen Kriterien für die maximale Belastung sowie der fehlenden Informationen zur konkreten Durchführung in der Studie EXPLORER-HCM ist eine hinreichende Vergleichbarkeit des Endpunkts maximale Belastungszeit nicht gegeben. Hinzu kommt die Definition der maximalen Belastung über den

RER-Wert, für den unklar ist, ob er die von der Patientin oder dem Patienten wahrgenommene maximale Belastung darstellt. Die vorliegenden Ergebnisse des Endpunkts maximale Belastungszeit werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen somit keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt maximale Belastungszeit vor.

PGIC

Der PGIC erfasst anhand einer einzelnen Frage die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Veränderung der Symptomlast bzw. des Gesundheitszustandes im Vergleich zum Beginn der Studienmedikation. Die Antwort erfolgt anhand von 7 Kategorien („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Veränderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“). In der Studie SEQUOIA-HCM lautet die konkrete Formulierung: „Since the start of the study, my overall status is:“ und die Erhebung des PGIC erfolgte nur zu Woche 24. Im Gegensatz dazu war die entsprechende Formulierung in der Studie EXPLORER-HCM: „Overall, how would you rate the change in your hypertrophic cardiomyopathy symptoms since you started the study?“ und die Erhebung des PGIC erfolgte deutlich häufiger (zu Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30 und 38). Der pU legt Auswertungen zu jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung zum Behandlungsende (Woche 24 in der Studie SEQUOIA-HCM vs. Woche 30 in der Studie EXPLORER-HCM) gegenüber Studienbeginn vor. Die Formulierung des PGIC ist zwischen den zwei Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM jedoch nicht vergleichbar. Während in der Studie SEQUOIA-HCM eine Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus abgefragt wurde, wurde in der Studie EXPLORER-HCM nach der Veränderung der Symptomatik der HOCM gefragt. Es werden also unterschiedliche Endpunkte adressiert. Es liegen somit keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich für die über den PGIC erfassten Endpunkte vor.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in den Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM unterschiedlich erhoben. In der Studie SEQUOIA-HCM wurden Nebenwirkungen bis zum Studienende zu Woche 28 erhoben. In der Studie EXPLORER-HCM wurden Nebenwirkungen bis zum Studienende zu Woche 38 erhoben. Der Erhebungszeitraum für Nebenwirkungen war in der Studie EXPLORER-HCM damit insgesamt um 10 Wochen länger als in der Studie SEQUOIA-HCM. Es wird davon ausgegangen, dass die unterschiedlichen Erhebungszeiträume den adjustierten indirekten Vergleich nicht grundsätzlich infrage stellen, zumal die Behandlungszeit nur 6 Wochen auseinanderliegt (24 Wochen in der SEQUOIA-HCM vs. 30 Wochen in der EXPLORER-HCM).

Ein relevanter Unterschied besteht jedoch in der Erfassung der Nebenwirkungen. In der Studie SEQUOIA-HCM wurden Nebenwirkungen unabhängig davon erfasst, ob sie im Zusammenhang

mit der Grunderkrankung standen. Erkrankungsbezogene Ereignisse waren somit in den Nebenwirkungen enthalten. Generell sollten erkrankungsbezogene Ereignisse, die eindeutig die Progression der Grunderkrankung abbilden, nicht in die Auswertung der UEs eingehen. In der vorliegenden Indikation HOCM wären das bspw. das PT hypertrophische Kardiomyopathie oder das PT Linksherzhypertrophie. Derartige Ereignisse wurden nicht über eine präspezifizierte PT-Liste von der Auswertung ausgenommen. Sie traten jedoch nur in einem sehr geringen Umfang auf und sind in den häufigen UE-Tabellen der Studie SEQUOIA-HCM nicht enthalten, sodass die Daten zu UEs aus der Studie SEQUOIA-HCM interpretiert werden können.

In der Studie EXPLORER-HCM wurden Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung nicht als UEs erfasst, es sei denn, diese waren schwerwiegender als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. Es waren keine Kriterien für diese Einschätzung definiert (z. B. eine PT-Liste zur Einteilung von erkrankungsbezogenen Ereignissen). Es ist somit unklar welche Ereignisse in der Studie EXPLORER-HCM als Nebenwirkungen erfasst wurden und welche nicht. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit für SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) in der Studie EXPLORER-HCM reduziert. Insgesamt ist davon auszugehen, dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung zur Erfassung der UEs in den Auswertungen der Anteil an Ereignissen, die Symptomatik der Grunderkrankung abbilden, in der Studie EXPLORER-HCM geringer ist als in der Studie SEQUOIA-HCM.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den Gesamtraten der SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen somit keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) vor.

Zudem legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich für die UEs und SUEs getrennt nach Systemorganklasse (SOC) und PT vor. Dies entspricht nicht der Dossievorlage. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Operationalisierung in der Erfassung von Nebenwirkungen ist aber ohnehin unklar, inwiefern spezifische UEs hätten interpretiert werden können.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtmortalität (erhoben aus den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs) können für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl der Ereignisse ist nicht davon auszugehen, dass sich die unterschiedlichen Erhebungszeiträume wesentlich auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken. Zudem ist die Operationalisierung der Nebenwirkungen (mit bzw. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) für die Gesamtmortalität nicht relevant, da grundsätzlich alle Todesfälle, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, erfasst wurden.

Anmerkung zu weiteren vom pU eingeschlossenen Endpunkten

Ansprechen bezüglich pVO₂ und NYHA-Klasse

In der Studie SEQUOIA-HCM war der primäre Endpunkt die Veränderung der pVO₂ in der CPET zu Woche 24 gegenüber Baseline. Der primäre Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war ein kombinierter Endpunkt zum klinischen Ansprechen, operationalisiert als eine Verbesserung der pVO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min in der CPET und eine Verbesserung der NYHA-Klasse um ≥ 1 oder eine Verbesserung der pVO₂ um ≥ 3 ml/kg/min in der CPET ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline. Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich Ergebnisse sowohl auf Basis der Operationalisierung des primären Endpunkts der Studie SEQUOIA-HCM als auch derjenigen des primären Endpunkts der Studie EXPLORER-HCM vor. In beiden Operationalisierungen stellt die Veränderung der pVO₂ eine wesentliche Komponente des Endpunkts dar. Der pVO₂ ist ein Laborparameter und für Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Die Operationalisierungen sind dementsprechend nicht per se patientenrelevant. Der pU legt keine Nachweise für die Verwendung des pVO₂-Werts als valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Die NYHA-Klasse als 2. Komponente des kombinierten Endpunkts dient vorwiegend der Einteilung des Schweregrads der Erkrankung und bildet etwaige Symptome der Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ab. Darüber hinaus sind Ereignisse der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität selbst direkt messbar und können über andere relevante Endpunkte unmittelbar erfasst werden. Keine der beiden vom pU vorgelegten Operationalisierungen wird deshalb für die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Seattle Angina Questionnaire-7 (SAQ-7)

Zur Erfassung der anginaassoziierten Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A Ergebnisse des SAQ-7 für die Studie SEQUOIA-HCM vor. Dieser Endpunkt wurde in der Studie EXPLORER-HCM nicht erhoben. Insgesamt liegen Daten zum SAQ-7 ausschließlich für eine Seite des indirekten Vergleichs vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt damit nicht möglich. Die Validität des SAQ-7 wurde aus diesem Grund im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht überprüft.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten

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

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.

b. erhoben während der CPET

c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

d. Endpunkt nicht erhoben

e. indirekter Vergleich nicht durchführbar, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

f. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten

g. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist möglich, weil die präsentierten Analysen von den a priori geplanten Analysen abweichen.

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

SEQUOIA-HCM

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS), SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) als niedrig eingestuft.

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

EXPLORER-HCM

Das Verzerrungspotenzial 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 in Abschnitt I 4.1 beschriebenen Operationalisierung reduziert.

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Störung in der Systole (PT, SUEs) ist wie zuvor beschrieben kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Belastungsempfinden (erhoben mittels RPE-Skala nach Borg), Symptomatik (erhoben mittels HCMSQ und PGIS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird aufgrund des hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten als hoch eingestuft. Für das Belastungsempfinden ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung erhöht.

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

Konsequenzen für den indirekten Vergleich

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 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 (siehe Abschnitt I 4.1).

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

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Aficamten mit Mavacamten bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Studien SEQUOIA-HCM und EXPLORER-HCM sind Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Aficamten bzw. Mavacamten		Placebo		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität ^{a, b}					
Aficamten vs. Placebo					
SEQUOIA-HCM	142	0 (0)	140	0 (0)	n. b.
Mavacamten vs. Placebo					
EXPLORER-HCM	123	0 (0)	128	1 (0,8)	–; 0,515 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Aficamten vs. Mavacamten	–				
Nebenwirkungen ^a					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Aficamten vs. Placebo					
SEQUOIA-HCM ^e	142	105 (73,9)	140	99 (70,7)	–
Mavacamten vs. Placebo					
EXPLORER-HCM	123	108 (87,8)	128	104 (81,3)	–
SUEs					
Aficamten vs. Placebo					
SEQUOIA-HCM ^e	142	8 (5,6)	140	13 (9,3)	0,60 [0,26; 1,42]; 0,245 ^f
Mavacamten vs. Placebo					
EXPLORER-HCM	123	14 (11,4)	128	12 (9,4)	1,21 [0,58; 2,53]; 0,609 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Aficamten vs. Mavacamten	_h				
Abbruch wegen UEs					
Aficamten vs. Placebo					
SEQUOIA-HCM ^e	142	1 (0,7)	140	2 (1,4)	0,48 [0,04; 5,25]; 0,545 ^f
Mavacamten vs. Placebo					
EXPLORER-HCM	123	2 (1,6)	128	1 (0,8)	2,19 [0,18; 26,21]; 0,535 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Aficamten vs. Mavacamten	_h				

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesamtmortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Aficamten bzw. Mavacamten		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Störung in der Systole (PT, SUEs)					
Aficamten vs. Placebo					
SEQUOIA-HCM	142	0 (0)	140	0 (0)	n. b.
Mavacamten vs. Placebo					
EXPLORER-HCM	123	1 (0,8)	128	0 (0)	–; 0,366 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Aficamten vs. Mavacamten					– ^h
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
b. Nebenwirkungen wurden im gesamten Studienverlauf bis zum Studienende in Woche 28 (SEQUOIA-HCM) bzw. Woche 38 (EXPLORER-HCM) erhoben.					
c. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ, p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [23]])					
d. indirekter Vergleich nach Bucher [4]					
e. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptome sein können					
f. Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband); 95 %-KI und p-Wert basieren auf der Normalverteilungsapproximation					
g. Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein) und CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband); 95 %-KI und p-Wert basieren auf der Normalverteilungsapproximation.					
h. indirekter Vergleich nicht durchführbar, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung					
CPET: kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Aficamten bzw. Mavacamten			Placebo			Gruppen- unterschied
Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
maximale Belastungszeit [Min] ^c	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Symptomatik (HCMSQ)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Symptomatik (PGIC)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Symptomatik (PGIS)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM	142	71,2 (18,0)	10,6 (1,0) ^f	140	68,9 (18,6)	5,76 (1,0) ^f	4,85 [1,95; 7,74]; 0,001 ^f
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	100	70,4 (19,6)	9,2 [5,6; 12, 8] ^{g, h}	97	69,1 (20,1)	0,4 [-3,1; 4,0] ^{g, h}	8,77 [4,17; 13,38]; < 0,001 ^h
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Aficamten vs. Mavacamten	└┐						
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ-OSS ^e							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM	142	69,3 (20,1)	13,0 (1,1) ^f	140	67,3 (18,8)	4,99 (1,1) ^f	8,02 [4,93; 11,10]; < 0,001 ^f
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	98	67,2 (17,2)	15,3 [12,3; 18,3] ^{g, h}	96	65,7 (19,6)	6,2 [3,2; 9,1] ^{g, h}	9,13 [5,46; 12,80]; < 0,001 ^h
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Aficamten vs. Mavacamten	└┐						

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Aficamten bzw. Mavacamten			Placebo			Gruppen- unterschied
Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behandlungs- ende ^b MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
körperliche Einschränkung							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM						k. A.	
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	98	70,4 (18,4)	13,5 [10,1; 16,9] ^{g, h}	96	71,5 (19,1)	3,0 [-0,4; 6,3] ^{g, h}	10,52 [6,25; 14,79]
psychische Lebensqualität							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM						k. A.	
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	98	55,3 (23,2)	18,2 [14,3; 22,1] ^{g, h}	96	54,8 (22,6)	8,6 [4,7; 12,4] ^{g, h}	9,61 [4,73; 14,48]
soziale Einschränkung							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM						k. A.	
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	98	71,8 (21,5)	14,7 [10,9; 18,5] ^{g, h}	96	67,3 (24,9)	5,4 [1,6; 9,2] ^{g, h}	9,33 [4,53; 14,12]
Symptome (KCCQ-TSS) ^e							
Aficamten vs. Placebo							
SEQUOIA- HCM	142	76,6 (19,9)	10,8 (1,1) ^f	140	73,7 (19,6)	4,6 (1,1) ^f	6,15 [3,22; 9,08]
Mavacamten vs. Placebo							
EXPLORER- HCM	98	71,3 (16,6)	12,6 [9,5; 15,8] ^{g, h}	96	69,2 (22,0)	5,0 [1,9; 8,2] ^{g, h}	7,60 [3,68; 11,52]

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Aficamten vs. Mavacamten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Aficamten bzw. Mavacamten			Placebo			Gruppen- unterschied
	Vergleich Studie	N ^a	Werte	N ^a	Werte	Änderung zu	
		Studien beginn	Änderung zu Behandlungs- ende ^b	Studien- beginn	Behandlungs- ende ^b	Behandlungs- ende ^b	
		MW (SD)	MW (SE)	MW (SD)	MW (SE)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen (SEQUOIA-HCM) bzw. 30 Wochen (EXPLORER-HCM). c. Dauer zwischen Beginn und regulärem Ende der CPET oder dem vorzeitigen Abbruch aufgrund von vollständiger Erschöpfung bzw. auftretender klinischer Symptome d. nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind; zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100). f. Aus MMRM, adjustiert bezüglich HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und Baselinewert g. 95 %-KI h. Aus MMRM, adjustiert bezüglich NYHA-Klasse (II vs. III), HOCM-Begleittherapie mit Betablockern (ja vs. nein), CPET-Variante (Fahrradergometer vs. Laufband) und Baseline-Wert i. indirekter Vergleich nach Bucher [4] j. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2) CPET: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Min: Minuten; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPE: Received Perception of Exertion; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala							

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

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs. 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

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

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

Eine Aussage zu potenziellen Effektmodifikationen auf Basis der vorliegenden Daten ist nicht möglich, da nur für den Endpunkt Gesamtmortalität im indirekten Vergleich Ergebnisse herangezogen werden konnten und in diesem Endpunkt nur wenige Ereignisse in den beiden Studien vorlagen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aficamten vs. Mavacamten

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Aficamten (Studie SEQUOIA-HCM) vs. Mavacamten (Studie EXPLORER-HCM) Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
maximale Belastungszeit	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastungsempfinden (RPE-Skala nach Borg)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HCMSQ Gesamtscore	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIC	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIS	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Störung in der Systole (SUE)	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind; zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2) e. indirekter Vergleich nicht durchführbar, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RPE: Received Perception of Exertion; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den adjustierten indirekten Vergleich geeignete Daten vor.	

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 Brückenkompator Placebo weder ein positiver noch ein negativer Effekt von Aficamten im Vergleich zu Mavacamten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aficamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mavacamten.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aficamten im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Maron MS, Masri A, Nassif ME et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024; 390(20): 1849–1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401424>.
3. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A et al. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med 2025; 0(0). <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa2504654>.
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
5. Tian Z, Li L, Li X et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology 2023; 8(10): 957–965. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3030>.
6. Cytokinetics. 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; Aficamten (CK-3773274); study CY 6031 (SEQUOIA-HCM); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
7. Cytokinetics. 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 [online]. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003536-92.
8. Cytokinetics. Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Placebo in Adults With Symptomatic oHCM (SEQUOIA-HCM) [online]. 2026 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818>.
9. MyoKardia. A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [online]. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002530-23.

10. MyoKardia. Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM) [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470545>.
11. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 396(10253): 759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X).
12. Reaney M, Addepalli P, Allen V et al. Longitudinal Psychometric Analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Using Outcomes from the Phase III EXPLORER-HCM Trial. Pharmacoecon Open 2022; 6(4): 575-586. <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00340-8>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) [online]. 2024 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979/>.
14. Bristol-Myers Squibb. Mavacamten (CAMZYOS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979/#dossier>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-76>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Addendum zum Projekt A23-76 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-132>.
17. Cytokinetics. Myqorzo Filmtabletten [online]. 04.2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020; 142(25): e558-e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>.
19. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 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). Eur Heart J 2014; 35(39): 2733-2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.

20. Bristol-Myers Squibb. Camzyos Hartkapseln [online]. 05.2025 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. European Medicines Agency. Camzyos; Assessment Report [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/camzyos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. Garcia-Pavia P, Oreziak A, Masri A et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2024; 45(47): 5071-5083. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>.
23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Aficamten

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
aficamten OR CK-3773274 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
aficamten* OR CK-3773274 OR CK3773274 OR (CK 3773274)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
aficamten, CK-3773274, CK3773274 [Contain any of these terms]

Suche zu Mavacamten

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mavacamten OR MYK-461 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mavacamten* OR MYK-461 OR MYK461 OR (MYK 461)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mavacamten, MYK-461, MYK461 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs und SUEs die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenz (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
Gesamtrate UEs	105 (73,9)	99 (70,7)
Infections and infestations	38 (26,8)	44 (31,4)
Upper respiratory tract infection	9 (6,3)	12 (8,6)
Nervous system disorders	29 (20,4)	21 (15,0)
Headache	11 (7,7)	10 (7,1)
Cardiac disorders	24 (16,9)	21 (15,0)
Palpitations	10 (7,0)	4 (2,9)
General disorders and administration site conditions	24 (16,9)	20 (14,3)
Gastrointestinal disorders	21 (14,8)	18 (12,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (12,0)	18 (12,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (11,3)	14 (10,0)
Vascular disorders	16 (11,3)	11 (7,9)
Hypertension	11 (7,7)	3 (2,1)
Investigations	12 (8,5)	10 (7,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
Gesamtrate SUEs^b	8 (5,6)	13 (9,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. b. Für SUEs erfüllten keine SOC und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Aficamten vs. Placebo (Studie SEQUOIA-HCM)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (0,7)	2 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,7)
Verlust des Bewusstseins	0 (0)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,7)
Akute lymphatische Leukämie	0 (0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Paranoia	1 (0,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Gesamtrate UEs	108 (87,8)	104 (81,3)
Cardiac disorders	30 (24,4)	34 (26,6)
Atrial fibrillation	10 (8,1)	10 (7,8)
Palpitations	7 (5,7)	10 (7,8)
Gastrointestinal disorders	26 (21,1)	26 (20,3)
General disorders and administration site conditions	29 (23,6)	28 (21,9)
Infections and infestations	48 (39,0)	51 (39,8)
Nasopharyngitis	15 (12,2)	19 (14,8)
Upper respiratory tract infection	10 (8,1)	6 (4,7)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (11,4)	12 (9,4)
Investigations	8 (6,5)	14 (10,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	40 (32,5)	29 (22,7)
Back pain	10 (8,1)	8 (6,3)
Nervous system disorders	46 (37,4)	36 (28,1)
Dizziness	26 (21,1)	17 (13,3)
Headache	15 (12,2)	10 (7,8)
Psychiatric disorders	11 (8,9)	5 (3,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (29,3)	26 (20,3)
Dyspnoea	18 (14,6)	13 (10,2)
Cough	10 (8,1)	4 (3,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (8,1)	15 (11,7)
Vascular disorders	13 (10,6)	10 (7,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 zum Wirkstoff Mavacamten übernommen [14]. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Gesamtrate SUEs^b	14 (11,4)	12 (9,4)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mavacamten vs. Placebo (Studie EXPLORER-HCM)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (1,6)	1 (0,8)
Cardiac disorders	1 (0,8)	0 (0)
Atrial fibrillation	1 (0,8)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	1 (0,8)
Sudden death	0 (0)	1 (0,8)
Nervous system disorders	1 (0,8)	0 (0)
Syncope	1 (0,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 zum Wirkstoff Mavacamten übernommen [14]. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

Dosisanpassung bei Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit bestimmten CYP2C9-Inhibitoren, die auch CYP2D6-/CYP3A-Inhibitoren sein können oder starken Induktoren erfordert Dosisanpassungen, engmaschige Kontrollen von LVEF und LVOT-Gradient sowie teils eine

Begrenzung der Erhaltungsdosis auf maximal 15 mg bzw. ist bei bestimmten Kombinationen gänzlich kontraindiziert. Ausführliche Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen.

Versäumte Dosen

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

- *Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind: z. B. Adagrasib oder mehr als eine Einzeldosis Fluconazol (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*
- *Starke CYP3A4-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind: Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion definiert als LVEF < 50 %

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

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

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

Herzversagen oder Verlust des Ansprechens auf Aficamten durch Wechselwirkungen

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

Das Absetzen von moderaten bis starken CYP3A-Induktoren und moderaten bis starken CYP2C9-Induktoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen. Umgekehrt kann die Einnahme bestimmter Arzneimittel, die P450s induzieren (z. B. Rifampicin,

moderate bis starke CYP3A- oder CYP2C9-Induktoren), zu verringerten Blutkonzentrationen von Aficamten und einem potenziellen Wirksamkeitsverlust führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

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

Schwangerschaft

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.9
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.5 Versorgungsanteile	II.11
II 3 Literatur	II.12

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SRT	Septumreduktionstherapie

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Aficamten [1]. Demnach wird Aficamten angewendet zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association [NYHA], Klasse II bis III) HOCM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die HOCM als chronisch-progrediente Erkrankung, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergeht. Zudem weist er darauf hin, dass die bestehenden Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Symptomatik, die körperliche und nicht-physische Funktion sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität oft unzureichend sind. Laut pU besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur Behandlung der HOCM.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU übernimmt für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) das Vorgehen aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Mavacamten aus dem Jahr 2023 [2], dem letzten Verfahren im deckungsgleichen Anwendungsgebiet. Letztlich bestimmt der pU als Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die gerundete Zahlen aus dem zugehörigen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus dem Jahr 2024 [3]. Die Schritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens kann der zugehörigen Dossierbewertung entnommen werden [4].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Anzahl Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019 in der GKV	–	32 529
2	Patientinnen und Patienten mit HOCM und NYHA-Klasse II bis III in der GKV	59	19 192 (ca. 18 900–19 500) ^b

a. Angabe des pU
b. Die Spanne basiert auf einem 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson. Die gerundeten Zahlen beziehen sich auf den G-BA Beschluss zu Mavacamten [3].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019 in der GKV

Der pU übernimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HOCM im Jahr 2019 in der GKV aus dem Dossier zu Mavacamten [2]:

Als Grundlage der Herleitung im Dossier zu Mavacamten [2] wurde eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) sowie das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung (ZEG Berlin) herangezogen.

Zur Ermittlung der prävalenten Fälle mit HOCM im Jahr 2019 wurden diejenigen Patientinnen und Patienten erfasst, die zum Indexdatum mindestens 18 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Das Indexdatum war dabei definiert als das Anfangsdatum des Quartals, in dem die Aufgreifkriterien für die HOCM erfüllt wurden. Demnach wurden die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 gesicherten ambulanten oder stationären Diagnose aufgegriffen, bei denen für die HOCM relevante Codierungen gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bzw. Codierungen gemäß Operationen und Prozedurenschlüssel (OPS) vorlagen.

Nach Hochrechnung auf die GKV-Versichertengemeinschaft ergab sich für das Jahr 2019 eine Anzahl von 32 529 gesetzlich Versicherten mit HOCM.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HOCM und NYHA-Klasse II bis III

Den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die sich in den NYHA-Klassen II bis III befinden, entnimmt der pU – identisch zum Dossier zu Mavacamten [2] – einer Studie von Lu et al. [5]:

Die monozentrische Studie basiert auf Patientenregisterdaten des Johns-Hopkins-Krankenhauses in Baltimore, Maryland zum Krankheitsbild der hypertrophen Kardiomyopathie. Patientinnen und Patienten wurden über einen Zeitraum von Januar 2005 bis Juni 2015 bei Erstvorstellung in das Register aufgenommen, wenn sie die diagnostischen Standardkriterien für eine hypertrophe Kardiomyopathie (ungeklärte linksventrikuläre Hypertrophie mit einer maximalen Wanddicke von ≥ 15 mm) erfüllten. Patientinnen und Patienten mit einer bereits erfolgten Septumreduktionstherapie (SRT) sowie mit reduzierter Ejektionsfraktion des Herzens von < 50 % wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt lagen Daten zu 705 Patientinnen und Patienten mit labiler hypertropher Kardiomyopathie, HOCM oder hypertropher nicht-obstruktiver Kardiomyopathie vor. Hiervon wiesen 230 Patientinnen und Patienten eine HOCM auf, von denen 59 % (136 Patientinnen und Patienten) den NYHA-Klassen II bis III zugeordnet wurden.

Bei Anwendung des Anteilswerts auf die hochgerechnete GKV-Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 19 192 Patientinnen und Patienten. Von dieser Anzahl ausgehend übernimmt der pU – analog zum Dossier zu Mavacamten [2] – die Angaben zum 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode Clopper-Pearson (18 921 bis 19 465 Patientinnen und Patienten) und rundet die Anzahl entsprechend den Angaben des G-BA Beschlusses zu Mavacamten (ca. 18 900 bis 19 500 Patientinnen und Patienten) [3]. Diese Patientenzahl weist er abschließend als GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entspricht der Anzahl aus dem Beschluss des G-BA zu Mavacamten [3]. In der zugehörigen Dossierbewertung [4] wurden die Angaben aus dem damaligen Dossier als unsicher bewertet. Es liegen neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren vor, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann. Dementsprechend sind auch die Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren unsicher. Dies ist u. a. auf die folgenden maßgeblichen Gründe zurückzuführen:

- Es könnten über das Aufgreifkriterium der ICD-10-Codierung in Kombination mit SRT minderschwere Fälle von HOCM nicht erfasst worden sein (zu Schritt 1).
- Es wurden Patientinnen und Patienten, die im jeweiligen Jahr sowohl die Kriterien für die nicht-obstruktive Kardiomyopathie als auch für die HOCM erfüllten, der HOCM zugeordnet (zu Schritt 1).
- Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2019. Vor dem Hintergrund der im Dossier zu Mavacamten [2] dargestellten leicht ansteigenden Prävalenz der HOCM, könnten die Patientenzahlen im Jahr 2026 höher liegen (zu Schritt 1).

- In der Studie von Lu et al. [5] wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen beispielsweise eine SRT bereits erfolgte oder bei denen eine reduzierte Ejektionsfraktion des Herzens von < 50 % vorlag. Hierdurch ist u. a. die Übertragbarkeit auf Schritt 1 fraglich (zu Schritt 2).

II 1.3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der erheblichen Dynamik unklar sei, wie sich die Fallzahlen seit dem Jahr 2019 tatsächlich entwickelt haben und auch in den kommenden Jahren verändern werden. Daher geht er für die kommenden 5 Jahre von konstanten Patientenzahlen aus und weist bis einschließlich zum Jahr 2031 die Anzahl aus dem Beschluss von Mavacamten (18 900 bis 19 500 Patientinnen und Patienten) aus [3].

II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Aficamten	Erwachsene mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM	18 900–19 500	Der pU übernimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren zu Mavacamten aus dem Jahr 2024 [3]. Auf Basis der zugehörigen Bewertung [4] sind die Angaben des pU mit Unsicherheit behaftet. Dies gilt auch entsprechend für das vorliegende Verfahren.
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Aficamten benannt:

- Mavacamten

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Aficamten und Mavacamten entsprechen den Fachinformationen [1,6].

Für Aficamten beschreibt der pU, dass die empfohlene Erhaltungsdosis 1-mal 5 mg bis 1-mal 20 mg täglich ist und setzt dementsprechend eine Spanne an. Ebenso setzt der pU für Mavacamten in der Erhaltungsphase eine Spanne von 1-mal 2,5 mg bis 1-mal 15 mg täglich an.

Der pU geht für beide Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der vom pU angegebene Apothekenverkaufspreis von Aficamten unterscheidet sich geringfügig vom Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026, dem Datum der erstmaligen Listung. Demnach ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte mit 5493,26 € etwas höhere Packungskosten als vom pU angegeben (5492,49 €).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mavacamten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In den Fachinformationen von Aficamten [1] und Mavacamten [6] sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen regelmäßige Echokardiografie-Untersuchungen während der Behandlung benannt. Da zwischen den Wirkstoffen keine zu berücksichtigenden regelhaften Unterschiede vorliegen, sind im Sinne der Modulvorlage des G-BA keine Kosten für diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen und der pU setzt korrekt keine Kosten an. Der pU veranschlagt ausschließlich für Mavacamten gemäß der Fachinformation [6] Kosten für die Genotypisierung. Hierbei ist zu beachten, dass diese nur 1-malig vor Beginn der Therapie erforderlich ist.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Aficamten	Erwachsene mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM	20 456,72	0	0	20 456,72	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Mavacamten	Erwachsene mit symptomatischer (NYHA-Klasse II bis III) HOCM	21 082,96	82,00	0	21 164,96	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen handelt es sich um Kosten für die Genotypisierung, die 1-malig zu Beginn der Therapie anfällt.
a. Angaben des pU						
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er benennt einige Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1]. Zudem führt der pU aus, dass keine Daten bezüglich der Patientenpräferenz vorliegen. Laut pU erfolgt die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich.

II 3 Literatur

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

1. Cytokinetics. Myqorzo Filmtabletten [online]. 04.2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb. Mavacamten (CAMZYOS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)) [online]. 2024 [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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-76>.
5. Lu DY, Pozios I, Haileselassie B et al. Clinical Outcomes in Patients With Nonobstructive, Labile, and Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2018; 7(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006657>.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma. CAMZYOS Hartkapseln. 2023.