

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Mavacamten
**Symptomatische hypertrophe obstruktive
Kardiomyopathie (NYHA Klasse II-III)**

Berlin, den 22. November 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II-III)) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1663,
hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Auftrag: A23-76, Version 1.0, Stand: 24.10.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6871/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mavacamten_D-962.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/979>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendauer	6
Studienpopulation.....	6
Studienmedikation.....	6
Primärer Endpunkt.....	6
Einschlusskriterien.....	7
Ausschlusskriterien (Auswahl)	7
Patientencharakteristika.....	7
Begleittherapie	8
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte.....	10
Wirksamkeit	10
Sicherheit.....	12
Diskussion	13
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Fazit	14
Literaturverzeichnis	14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine chronische Herzmuskelerkrankung, die charakterisiert ist durch eine Hypertrophie der linksventrikulären Wand (≥ 15 mm bzw. ≥ 13 mm bei positiver Familienanamnese), die nicht auf hämodynamischen Ursachen (z. B. Hypertonie, Klappenerkrankungen) oder systemischen Erkrankungen (z. B. Amyloidose) beruht. Bei etwas mehr als der Hälfte der Fälle sind Mutationen in Genen nachweisbar, die Proteine des Sarkomers kodieren. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Mit unvollständiger Penetranz führt die gesteigerte Aktin-Myosin-Interaktion zu einer Myokardhypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und relativer Koronarinsuffizienz.

Bei der obstruktiven Form der HCM (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HOCM) wird durch eine Vorwölbung des hypertrophierten Septums die linksventrikuläre Ausflussbahn (left ventricular outflow tract, LVOT) eingeengt. Diagnosekriterium ist ein erhöhter LVOT-Spitzengradient in der Echokardiographie. Durch den Sog auf die Mitralklappensegel entwickelt sich häufig eine Mitralklappeninsuffizienz.

Die HOCM verläuft oft lange asymptomatisch, ist jedoch mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien assoziiert. Sie ist neben der Myokarditis die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD) junger Menschen. Im Spätstadium kann die Symptomatik der HOCM einer valvulären Aortenstenose ähneln (Angina pectoris, Belastungsdyspnoe, Synkopen).

Arzneimittel

Mavacamten wurde am 26.06.2023 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) HOCM. Der Wirkstoff hemmt selektiv die kardiale Myosin-ATPase und reduziert dadurch die Ausbildung von Aktin-Myosin-Querbrücken. Dies soll die Relaxation des Herzmuskels verbessern und die LVOT-Obstruktion verringern.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Mavacamten wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mavacamten

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{b,c,d,e,f} unter Berücksichtigung von nicht vasodilatierenden Beta-blockern, Verapamil und Diltiazem

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In der Leitlinie (1) werden zur Behandlung einer symptomatischen HOCM nicht vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem), sofern Betablocker nicht ausreichend sind bzw. nicht vertragen werden, empfohlen.
c. Der Wirkstoff Disopyramid ist in Deutschland nicht zugelassen und auch nicht in Verkehr.
d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des geplanten Anwendungsgebietes werden nichtmedikamentöse Verfahren vorliegend nicht als relevante Therapieoption erachtet.
e. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM (NYHA-Klasse II–III) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankung nach dem aktuellen deutschen Versorgungskontext durchgeführt wird.
f. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).
NYHA: New York Heart Association

Die Therapie der HOCM zielt auf eine Verbesserung der Prognose (insbesondere Verhinderung des plötzlichen Herztodes) und der Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Leistungsminderung). Bislang ist durch keine medikamentöse Therapie eine Prognoseverbesserung belegt. Bei einem hohen SCD-Risiko (überlebter SCD, rezidivierende symptomatische ventrikuläre Tachykardien) wird von Leitlinien (1, 2) die Implantation eines Defibrillators empfohlen.

Allgemeinmaßnahmen beinhalten eine Normalisierung des Körpergewichts und den Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum. Volumenmangel und vasodilatierende Arzneimittel, wie beispielsweise Nitrate, ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, sollten vermieden werden, da sie zu einer Zunahme der LVOT-Obstruktion führen können.

Die symptomatische, medikamentöse Therapie der HOCM basiert auf nicht vasodilatierenden Betablockern oder – bei unzureichendem Ansprechen bzw. Unverträglichkeit gegenüber Betablockern – auf Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp (Verapamil oder Diltiazem). Betablocker und Kalziumantagonisten sollten bis zur Besserung der klinischen Symptomatik bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis auftitriert werden. Bei fortbestehender Dyspnoe können Diuretika versucht werden, allerdings nur in niedriger Dosis, um eine Hypovolämie mit Zunahme der LVOT-Obstruktion zu vermeiden.

Internationale Leitlinien (1, 2) empfehlen bei unzureichendem Ansprechen auf Betablocker und Kalziumantagonisten eine Kombination mit dem Klasse IA-Antiarrhythmikum Disopyramid. Dieses ist in Deutschland jedoch nicht zugelassen und nicht verfügbar.

Bei Persistenz von Beschwerden (NYHA III/IV und/oder rezidivierenden belastungsinduzierten Synkopen) trotz optimierter medikamentöser Therapie wird bei hochgradiger Obstruktion (Druckgradient von ≥ 50 mmHg) eine invasive Therapie empfohlen. Es stehen kardiochirurgische (Myektomie nach Morrow) oder katheterinterventionelle (Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie, TASH) Septumreduktionsverfahren zur Verfügung. Zudem kann ein DDD-Schrittmacher mit kurzer AV-Überleitungszeit die LVOT-Obstruktion verbessern. Die Studie EXPLORER-HCM schloss auch Patientinnen und Patienten ein, für die invasive Maßnahmen empfohlen werden (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie). Die ZVT umfasst für die untersuchte Population deshalb auch die Option invasiver Maßnahmen zur Symptomkontrolle der HOCM.

Eingeschlossene Studien

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) EXPLORER-HCM verglich Mavacamten gegen Placebo bei symptomatischer HOCM. Ihr Design wird im Folgenden näher beschrieben: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.15, S.I.22–I.23; Dossier pU, Modul 4A, S. 96–123, S. 284–307; Dossier pU, Modul 4A, Anhang 4G, S. 37–39]

Studiendauer

- Screening bis sieben Wochen, Behandlung 30 Wochen, Nachbeobachtung acht Wochen

Studienpopulation

- Mavacamten: n = 123
- Placebo: n = 128

Studienmedikation

- Initialdosis: Mavacamten 5 mg oder Placebo oral einmal täglich
- Dosisanpassung zwischen 2,5 mg bis 15 mg in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration (PK), der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und dem Valsalva-Gradienten (Details siehe Dossier Modul 4A, Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19)
- Pausierung bei LVEF in Ruhe < 50 %, PK von Mavacamten ≥ 1000 ng/ml und abnormen Werten des QTcF (QT-Intervall mit Friderica Korrektur) (Details siehe Dossier Modul 4A, S.113)

Primärer Endpunkt

Klinisches Ansprechen, operationalisiert als Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Verbesserung der pVO₂ (maximalen Sauerstoffaufnahme) um $\geq 1,5$ ml/kg/min gemessen mittels kardiopulmonaler Belastungsuntersuchung und Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline
- Verbesserung der pVO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg/min ohne eine Verschlechterung der NYHA-Klasse zu Woche 30 gegenüber Baseline

Einschlusskriterien

- OCM entsprechend den Diagnosekriterien der ESC- (3) sowie der ACC/AHA-Leitlinie (4), insbesondere
 - Wanddicke des linken Ventrikels ≥ 15 mm bzw. ≥ 13 mm bei positiver HCM-Familienanamnese
 - LVOT-Spitzengradient ≥ 50 mmHg in Ruhe, unter Valsalva-Manöver oder nach körperlicher Belastung
 - LVOT-Spitzengradient ≥ 30 mmHg unter Valsalva-Manöver

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- LVEF < 55 %
- Infiltrations- oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursacht, z. B. Amyloidose oder Morbus Fabry
- koronare Herzkrankheit (> 70 % Stenose in einer Koronararterie oder Zustand nach Myokardinfarkt)
- QTcF > 500 ms
- EKG-Abnormalitäten, die als Sicherheitsrisiko eingestuft wurden (z. B. atrioventrikulärer Block 2. Grades)
- paroxysmales intermittierendes Vorhofflimmern
- permanentes oder persistierendes Vorhofflimmern ohne adäquate Frequenzkontrolle für mindestens sechs Monate bzw. ohne Antikoagulation für mindestens vier Wochen
- Synkopen, belastungsinduzierte ventrikuläre Tachyarrhythmien, überlebter Herzstillstand oder angemessenes Auslösen eines implantierten Kardioverter-Defibrilators (ICD) in den sechs Monaten vor dem Screening
- invasive Septumreduktion in den sechs Monaten vor dem Screening
- geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²
- Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase > 3 x ULN (obere Grenze des Referenzbereichs)

Patientencharakteristika

In die Studie EXPLORER-HCM wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 59 Jahre alt und litten mehrjährig (durchschnittlich

sieben Jahre) an einer HOCM. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht angegeben.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EXPLORER-HCM

	Mavacamten n = 123	Placebo n = 128
Alter (MW)	59 Jahre	59 Jahre
männliches Geschlecht	54 %	65 %
Erkrankungsdauer (MW)	7 Jahre	7 Jahre
pathogene HCM-Mutation	23 %	17 %
Mutationsvariante unklarer Signifikanz	26 %	34 %
LVOT-Gradient in Ruhe \leq 30 mmHg	29 %	32 %
maximale Wanddicke des linken Ventrikels (MW)	20 mm	20 mm
NYHA-Klasse II	72 %	74 %
LVEF (MW)	74 %	74 %
Herzfrequenz (MW)	63/min	62/min
Blutdruck (MW)	128/76 mmHg	128/76 mmHg
ICD	22 %	23 %
SRT in der Anamnese	9 %	6 %
langsame CYP2C19-Metabolisierer	2 %	2 %

CYP2C19: Cytochrom P450; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; ICD: Implantier-barer Kardioverter-Defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; MW: Mittelwert, NYHA: New York Heart Association; SRT: Septumreduktionstherapie

Begleittherapie

- erlaubt: Betablocker, Verapamil oder Diltiazem in stabiler Dosierung mindestens 14 Tage vor Screening und geplante stabile Dosisfortführung (Anpassungen im Studienverlauf bei Unverträglichkeit oder Sicherheitsbedenken möglich)
- nicht erlaubt: Disopyramid, Ranolazin, Kombination eines Beta-blockers mit Verapamil bzw. Diltiazem, starke und moderate CYP2C19-Inhibitoren, starke CYP3A4-Inhibitoren (Absetzen 14 Tage vor Screening)

Die Angaben zur Begleittherapie mit Betablockern und Kalziumantagonisten weichen innerhalb des Dossiers Modul 4A geringfügig voneinander ab (Tabelle 4-21, Tabelle 4-17 und Anhang 4G). Deutliche Inkonsistenzen bestehen zwischen den publizierten Daten und dem durch das IQWiG zitierten Studienbericht. In Tabelle 3 werden deshalb sowohl die Angaben zur Begleittherapie aus Modul 4A als auch aus dem Studienbericht aufgeführt. Laut Studienbericht werden deutlich weniger Patienten adäquat, d. h. mit nicht vasodilatierenden Betablockern, Verapamil oder Diltiazem, behandelt als in Modul 4A angegeben. Dagegen liegt laut Modul 4A der Anteil der Patienten mit nicht empfohlener Medikation (vasodilatierende Betablocker, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ) höher als im Studienbericht vermerkt.

Tabelle 3: Therapie mit Betablockern und Kalziumkanalblockern zu Studienbeginn in der Studie EXPLORER-HCM (entsprechend dem durch das IQWiG zitierten Studienbericht und Modul 4A, Anhang G)

	Mavacamten n = 123		Placebo n = 128	
	Studien- bericht <small>(IQWiG Dossierbewer- tung, Tabelle 5, S.1.14)</small>	Dossier Modul 4A <small>(Anhang 4G, S. 38–39)</small>	Studien- bericht <small>(IQWiG Dossierbewer- tung, Tabelle 5, S.1.14)</small>	Dossier Modul 4A <small>(Anhang 4G, S. 38–39)</small>
nicht vasodilatierende Betablocker	80 (65 %)	95 (77 %)	73 (57 %)	89 (70 %)
Verapamil	18 (15 %)	21 (17 %)	9 (7 %)	14 (9 %)
Diltiazem	5 (4 %)	6 (5 %)	3 (2 %)	6 (5 %)
vasodilatierende Betablocker	1 (< 1 %)	2 (2 %)	4 (3 %)	7 (5 %)
Kalziumkanalblocker vom Dihydro- pyridin-Typ	1 (< 1 %)	9 (7 %)	2 (2 %)	12 (9 %)

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht der AkdÄ ist die vorgelegte Studie EXPLORER-HCM aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.16–I. 18, , Dossier pU, Modul 4A, S. 116–124]

1. Die **Studiendauer** von 30 Wochen ist bei einer chronischen Erkrankung zu kurz, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu beurteilen. Aus Sicht der AkdÄ wäre hierzu eine Studiendauer von mindestens einem Jahr erforderlich.
2. Die **Studienpopulation** ist nach Einschätzung der AkdÄ nicht ausreichend repräsentativ für die zugelassene Population. Beim Screening wurden 41 % der Patienten ausgeschlossen, weil sie die umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht erfüllten (5). Dies betraf Patienten mit häufigen komorbiden Erkrankungen (bspw. einer KHK jeglichen Schweregrades, paroxysmalem Vorhofflimmern oder einem atrioventrikulären Block 2. Grades), aber auch Patienten mit typischen Symptomen der HOCM

(z. B. Synkopen und ventrikulären Tachyarrhythmien in den sechs Monaten vor dem Screening). Insbesondere die Verträglichkeit von Mavacamten lässt sich anhand dieser selektierten Population nicht sicher beurteilen.

3. Ein Viertel der eingeschlossenen Patienten erfüllten bei Studieneinschluss laut aktuellen Leitlinien die Kriterien für eine **invasive Therapie** (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie). Es ist unklar, ob die Option einer invasiven Therapie für diese Patientengruppe im Studienverlauf geprüft wurde.
4. Innerhalb des Dossiers Modul 4A macht der pU inkonsistente Angaben zur Basistherapie mit Betablockern (Tabelle 4-21, Tabelle 4-17 und Anhang 4G), die stärksten Abweichungen bestehen laut IQWiG jedoch zwischen den publizierten Daten und dem Studienbericht. Ausgehend von den durch das IQWiG zitierten Daten des Studienberichts (IQWiG Dossierbewertung S. I.14, Tabelle 5) erhielten 25 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine leitliniengerechte **medikamentöse Therapie** der HOCM, d. h. weder nicht vasodilatierende Betablocker noch Verapamil oder Diltiazem. Dabei war der Anteil der inadäquat behandelten Patienten im Kontrollarm deutlich höher als im Mavacamten-Arm (keine adäquate HOCM-Therapie: 34 % im Kontrollarm vs. 16 % im Interventionsarm).

Ogleich bei HOCM nicht empfohlen, wurden laut Studienbericht bei 5 % der Patienten im Kontrollarm und bei 2 % der Patienten unter Mavacamten vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ angewendet. Auch hier sind die Angaben inkonsistent zwischen Studienbericht und Modul 4A. Laut Anhang G des Moduls 4A erhielten sogar 15 % der Patienten im Kontrollarm und 9 % der Patienten unter Mavacamten vasodilatierende Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (siehe Tabelle 3).

Da jegliche Angaben zu den Dosierungen fehlen, kann nicht beurteilt werden, ob die Betablocker-Therapie – sofern eingesetzt – leitliniengerecht bis zur maximal verträglichen Dosis bzw. bis zur Symptomkontrolle auftitriert wurde. Im Studienverlauf wurde nur vereinzelt die Basistherapie abgebrochen oder gewechselt (3 %) und lediglich bei 10 % der Patienten die Dosis angepasst (siehe IQWiG Dossierbewertung S. I.14, Tabelle 5). Insgesamt ist die ZVT aus Sicht der AkdÄ insbesondere in der Kontrollgruppe nicht adäquat umgesetzt worden.

Endpunkte

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER-HCM war ein kombinierter Endpunkt aus einer Erhöhung der pVO₂ in Kombination mit einer verbesserten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ $\geq 1,5$ ml/kg/min) bzw. nicht verschlechterten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ $\geq 3,0$ ml/kg/min). Dieser Endpunkt wurde unter Mavacamten von signifikant mehr Patienten als unter Placebo erreicht, allerdings auch unter Mavacamten nur von 37 % der Patienten (vs. 17 % unter Placebo). [Dossier pU, Modul 4A, S. 128–231, Dossier pU, Modul 4A, Anhang 4G, S. 345–362]

Unter Mavacamten gaben nach 30 Wochen signifikant mehr Patienten eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse an (65 % vs. 31 %). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) und HCMSQ (Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire), wurde im Mittel nur geringfügig beeinflusst. Die mittleren Verbesserungen beim KCCQ (Behandlungsunterschied 9,1 Punkte) und beim HCMSQ (Behandlungsunterschied -1,8 Punkte) lagen laut europäischer Arzneimittel-Agentur (EMA) knapp unter dem Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Veränderung (Anstieg von ≥ 10 bzw. einen Rückgang von $\geq 2,5$ Punkten). Im Mavacamten-Arm erreichten mehr Patienten eine relevante Verbesserung als unter Placebo (Anstieg ≥ 10 Punkte im HCMSQ: 53 % vs. 33 %; Abnahme um $\geq 2,5$ Punkte im HCMSQ: 50 % vs. 21 %) (6).

Die subjektive Beanspruchungsintensität bei einem Leistungstest kann mittels der RPE-Skala (RPE, ratings of perceived exertion) bestimmt werden. Die Skala reicht von 6 (überhaupt nicht anstrengend) bis 20 (maximale Anstrengung). Gunnar Borg, auf den diese Schätzsкала zurückgeht, spricht von „Anstrengungsempfinden“ (statt „Belastungsempfinden“) (7, 8). Mavacamten beeinflusste das Anstrengungsempfinden signifikant, der Behandlungsunterschied zu Placebo war jedoch geringfügig: Der bereits zu Baseline bestehende, zufällige Unterschied im Anstrengungsempfinden (15 Borg-Minuten) war größer als der nach 30 Wochen erzielte Behandlungsunterschied (verändertes Anstrengungsempfinden, Mavacamten vs. Placebo: -11 Borg-Minuten).

Subgruppenanalysen zeigten eine deutlich reduzierte Wirksamkeit von Mavacamten bei einer Add-on-Gabe zu Betablockern hinsichtlich des primären Endpunktes, der Veränderung der maximalen Belastungszeit und der Zeit bis zum Abbruch der Belastungsuntersuchung (p für Interaktion jeweils signifikant, siehe Dossier Modul 4A, S. 199, Tabelle 4-68). Ein „klinisches Ansprechen“ im Sinne des primären Endpunktes wurde unter Mavacamten nur geringfügig häufiger als unter Placebo erreicht, wenn die Patienten Betablocker erhielten (30 % vs. 21 %; relatives Risiko [RR] 1,41; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,86–2,33; $p = 0,1719$). Der Effekt von Mavacamten in der Gesamtgruppe war somit wesentlich getragen durch die Subgruppe ohne begleitende Betablocker-Therapie (klinisches Ansprechen, Mavacamten vs. Placebo: 59 % vs. 6 %; RR 9,67; 95 % CI 2,44–38,36; $p = 0,0012$).

Subgruppenanalysen zur Begleittherapie mit Kalziumantagonisten waren inkonsistent: Patienten profitierten laut Subgruppenanalysen signifikant stärker von Mavacamten hinsichtlich der maximalen Belastungszeit, wenn sie eine Begleittherapie mit Kalziumantagonisten erhielten, sprachen jedoch nicht häufiger klinisch auf Mavacamten an. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels KCCQ und HCMSQ, sowie das Anstrengungsempfinden gemäß RPE-Skala wurden weder durch eine begleitende Betablocker-Therapie noch durch Kalziumantagonisten signifikant beeinflusst. Der pU macht keine Angaben dazu, ob der Endpunkt „Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse“ signifikant beeinflusst wurde.

Tabelle 4: Wirksamkeit von Mavacamten in der Studie EXPLORER-HCM (Woche 30)

	Mavacamten n = 123	Placebo n = 128	Behandlungseffekt (Mavacamten vs. Placebo)
primärer Endpunkt (klinisches Ansprechen)*	37 %	17 %	RR 2,12 95 % CI (1,36–3,31) p < 0,001
Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse	65 %	31 %	RR 2,06 95 % CI (1,55–2,73) p < 0,001
Änderung Gesamtscore KCCQ (MW)	15,3	6,2	MWD 9,1 95 % CI (5,5–12,8) p < 0,001
Änderung Gesamtscore HCMSQ (MW)	-1,4	-0,5	MWD -0,9 95 % CI (-1,3 bis -0,6) p < 0,001
Änderung des Anstrengungsempfindens gemäß RPE-Skala nach Borg (MW)	-9,6	1,5	MWD -11,1 95 % CI (-18,1 bis -4,1) p = 0,002

* kombinierter Endpunkt aus einer Erhöhung der pVO₂ (maximale Sauerstoffaufnahme) in Kombination mit einer verbesserten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ ≥ 1,5 ml/kg/min) bzw. nicht verschlechterten NYHA-Klasse (bei Erhöhung der pVO₂ ≥ 3,0 ml/kg/min)

CI: Konfidenzintervall; HCMSQ: Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; p: p-Wert; RPE: Rating of Perceived Exertion; RR: relatives Risiko; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz

Sicherheit

Unter Mavacamten traten numerisch etwas mehr unerwünschte Ereignisse (UE) auf als unter Placebo (88 % vs. 81 %; RR 1,08; 95 % CI 0,97–1,20). Eine Häufung bestand insbesondere bei Muskel- und Bindegewebserkrankungen (33 % vs. 23 %) sowie respiratorischen, thorakalen und mediastinalen Erkrankungen (29 % vs. 20 %). Unter Mavacamten beklagten mehr Patienten typische Symptome der HOCM wie Schwindel (21 % vs. 13 %), Luftnot (15 % vs. 10 %) und Synkopen/Präsynkopen (24 % vs. 20 %). Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) von Schwindel, Synkopen und Stürzen waren unter Mavacamten gehäuft (4 % vs. 1 %). Schwere kardiale Ereignisse, neue Fälle von Vorhofflimmern und QTc-Verlängerungen waren in beiden Studienarmen selten.

Unter Mavacamten trat eine geringe, aber signifikante Abnahme der LVEF um durchschnittlich 4 % auf (95 % CI -5,5 bis -2,5 %). Bei sieben Patienten im Mavacamten-Arm fiel die LVEF unter 50 %, darunter bei vier Patienten in Woche 30 (vs. insgesamt zwei Patienten im Kontrollarm). Die LVEF normalisierte sich nach Pausieren bzw. Beendigung von Mavacamten überwiegend spontan, bei einem Patienten blieb eine partielle Einschränkung (LVEF 50 %) zurück (9).

Diskussion

63 % der Patienten zeigten kein „klinisches Ansprechen“ im Sinne des primären Endpunktes der Studie EXPLORER-HCM. Laut NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) (10) könnte der hohe Anteil an Non-Respondern durch eine geringere Wirksamkeit bei Personen ohne Sarkomer-Mutation bedingt sein. Subgruppenanalysen zeigten die höchste Wirksamkeit von Mavacamten bei Patienten mit Nachweis einer pathogenen Mutation (Behandlungsunterschied 30 %), eine geringere Wirksamkeit bei Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz (Behandlungsunterschied 22 %) und kaum eine Beeinflussung des primären Endpunktes bei Patienten mit unauffälliger genetischer Untersuchung (Behandlungsunterschied 9 %). Die fehlende signifikante Interaktion in den Subgruppenanalysen ist laut NICE möglicherweise durch die geringe Fallzahl bedingt.

Unter Mavacamten erreichten etwa doppelt so viele Patienten eine verbesserte NYHA-Klasse wie unter Placebo. Diese subjektiv geringere Krankheitslast korrelierte jedoch nicht mit der Beeinflussung HOCM-typischer Symptome: Luftnot, Schwindel und Synkopen waren unter Mavacamten häufiger als unter Placebo. Auffällig ist außerdem, dass sich auch unter Placebo bei einem Drittel der Patienten die NYHA-Klasse verbesserte, obgleich die Begleittherapie der HOCM kaum verändert wurde.

Harte klinische Endpunkte wurden in der Studie EXPLORER-HCM lediglich als Sicherheitsendpunkte erfasst. Aufgrund der geringen Fallzahl sind Aussagen zur Wirksamkeit hinsichtlich einer Prognoseverbesserung (insbesondere zum Auftreten von SCD und zur Indikation eines ICD) nicht möglich. Die Verträglichkeit von Mavacamten bei einer weniger selektierten Population und einer langfristigen Therapie ist unklar. Insbesondere fehlen Daten zu den Auswirkungen einer Langzeittherapie auf die LVEF.

Nach Einschätzung der AkdÄ sind die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht verwertbar, solange die beträchtlichen Inkonsistenzen zwischen veröffentlichten Daten und Studienbericht hinsichtlich der Anzahl der mit Betablocker und Kalziumantagonisten behandelten Patienten ungeklärt sind. Eine Neuanalyse sollte neben der Konsistenz zum Studienbericht die klinisch wichtige Unterscheidung zwischen vasodilatierenden vs. nicht vasodilatierenden Betablockern und zwischen Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ vs. Verapamil/Diltiazem berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Mavacamten bei der Behandlung der symptomatischen HOCM zu beurteilen.

Wie oben erläutert, ist von einer inadäquaten Umsetzung der medikamentösen Basistherapie auszugehen. Für die schwerer erkrankte Teilgruppe (NYHA III und LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg trotz optimierter medikamentöser Therapie) sollte die ZVT auch die Option einer Septumreduktionstherapie (SRT) einschließen. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten wird außerdem durch die hochselektionierte Population und die kurze Studiendauer eingeschränkt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mavacamten im

Vergleich zu einer optimierten Therapie mit Betablockern bzw. Verapamil/Diltiazem lässt sich aus Sicht der AkdÄ deshalb nicht beurteilen.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Mavacamten bei Erwachsenen mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–III) HOCM **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44(37):3503–626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
3. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P 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):2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(24):e783–831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.
5. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial: Supplementary appendix. *Lancet* 2020; 396(10253):759–69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Camzyos® (Mavacamten) – Assessment Report; 24.7.2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>.
7. Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(24):409–16. doi: 10.3238/arztebl.2018.0409.
8. Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(14):1016–21.
9. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P 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):759–69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Technology appraisal guidance; 6.9.2023. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913/resources/mavacamten-for-treating-symptomatic-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy-pdf-82615485457861>.