



DGK.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DG&M Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Mavacamten Camzyos®

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III))

**Projektnummer IQWiG 23-11
IQWiG Bericht Nr. 1663 vom 24.10.2023
Vorgangsnummer 2023-08-01-D-962**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Stand des Wissens	3
3. Dossier und Bewertung von Mavamten bei Symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie	5
4. Schlussfolgerung	6
5. Literaturverzeichnis	7
6. Autoren	8

1. Einleitung

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste genetische Herzerkrankung und hat eine Prävalenz in Deutschland von ca. 1:500. Bei Nachweis einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes spricht man von einer HOCM (auch oHCM), der häufigeren Unterform der HCM. Sie wird zu einem Teil (ca. 55-65%) familiär durch genetische Mechanismen weitergegeben, wobei die Myosin-Schwere Kette (MYH7) und das Myosin-bindende Protein (MyBPC3) am häufigsten durch Mutationen betroffen sind. Weiterhin sind polygene Mechanismen, unbekannte genetische Faktoren und ein Zusammenhang mit sekundären Faktoren (arterielle Hypertonie) beschrieben. Obwohl die Krankheit eine hohe Inzidenz in der Bevölkerung hat und die Morbidität und Mortalität (plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Gesunden erhöht ist, gibt es kaum therapeutische Ansätze und randomisierte Studien zu potentiell effektiven Therapien.

2. Stand des Wissens

Vergleichstherapie der HOCM:

Die gängige Therapie der HOCM umfasst medikamentöse und interventionelle/chirurgische Verfahren. Letztere sind eine in Deutschland etablierte Therapieform, welche bei hochsymptomatischen Patienten (NYHA III/IV) mit oHCM indiziert sind. Die Effektivität dieser Verfahren wurde überwiegend in Registerstudien gezeigt, ein direkter Vergleich zu einer Pharmakotherapie existiert nicht, ebenso wenig existieren randomisierte Studien zu diesen Verfahren.

Die Standard-Pharmakotherapie der oHCM basiert auf dem Grundsatz der negativen kardialen Inotropie von Betablockern, Calcium-Antagonisten oder Disopyramid (letzteres ist in Deutschland nicht verfügbar). Hierzu ist die Studienlage bis heute stark limitiert und insgesamt basiert die Empfehlung dieser Firstline-Therapien auf Studien mit kleinen Patientenzahlen. Im Vergleich zum Placebo verringerte Metoprolol die LVOT-Obstruktion in Ruhe und bei Belastung, es konnte eine Abnahme der Symptome festgestellt werden, jedoch blieb die maximale körperliche Belastbarkeit unverändert. (4)

Im klinischen Alltag wird die Therapie mit (nicht vasodilatierenden) Betablockern oder Calcium Antagonisten (vom Nicht-Dihydropyridintyp) unter Berücksichtigung der individuellen Beschwerden (Dyspnoe, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Nausea etc.), möglicher Unverträglichkeiten (Depression, erektile Dysfunktion, Bradykardie, Blutdruck) und Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) verordnet. Hier ist bei den häufig jüngeren Patienten mit einem hohen Männeranteil oftmals nur eine submaximale Betablocker-Dosis zu erreichen, und die erhöhten Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt sind weiterhin nachweisbar. Eine Beschwerdebesserung ist trotz dieser Therapie oft nicht zu erzielen, da die negative Chronotropie die positiven Therapieeffekte (partiell) aufheben kann. Weitere Nebenwirkungen sind u.a.:

- **Bradykardie:** Eine zu starke Verlangsamung der Herzfrequenz limitiert nicht nur die Therapiedosis von Betablockern, sondern führt bei Patienten mit oHCM oftmals zu einer Einschränkung der subjektiven und objektiven Belastbarkeit.
- **Hypotonie:** Ein niedriger Blutdruck, der zu Schwindel oder Ohnmacht führen kann, kann gerade bei sehr jungen Patienten die positiven Wirkungen der Therapie konterkarieren.
- **Müdigkeit:** Einige Personen berichten über Müdigkeit oder Erschöpfung.
- **Kältegefühl in den Extremitäten:** Dies kann auf eine verminderte Durchblutung zurückzuführen sein. Da vasodilatierende Betablocker kontraindiziert sind, ist hier eine Umstellung keine Option.
- **Verschlechterung von Asthma bronchiale:** Bei einigen, gerade jüngeren Patienten können Betablocker Atemprobleme verursachen oder verschlechtern.
- **Störungen der Glukosestoffwechsel:** Betablocker können den Blutzuckerspiegel beeinflussen bzw. die Symptome bei Unterzuckerung reduzieren, gerade dann, wenn die oHCM Patienten mit einem Diabetes vergesellschaftet ist.
- **Eine Verschlechterung von Depressionen** kann bei bis zu 15% der oHCM Patienten mit manifester Depression bzw. depressiver Verstimmung zu einer Beendigung der Therapie führen.
- **Verschlechterung der Hautsituation bei Schuppenflechte (Psoriasis):** Patienten mit Hauterkrankungen leiden stark, aufgrund der als stigmatisierend empfundenen sichtbaren Hautveränderungen, welche durch Betablocker verstärkt werden können.

Es ist wichtig zu betonen, dass ein gutes Ansprechen der Patienten mit oHCM auf eine Beta-blocker- oder Calciumkanalblocker-Therapie oftmals nicht zu erzielen ist und die Patienten die Therapie aufgrund der ausbleibenden Verbesserungen bzw. aufgrund von Nebenwirkungen häufig nicht einnehmen oder gänzlich absetzen. Des Weiteren ist es wichtig zu betonen, dass eine optimale Dosis eines Betablockers bzw. Calciumkanalblockers nicht definiert ist, sondern sich an der Klinik des Patienten orientiert.

3. Dossier und Bewertung von Mavamten bei Symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie

Das IQWiG hat unter folgender Quelle eine Dossierbewertung zu Mavacamten veröffentlicht: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-76>.

In der Bewertung wurde letztlich aufgrund einer unzureichend häufigen Betablocker-Therapie im Kontrollarm und scheinbarer Inkonsistenzen in den Angaben des pU, eine Stellungnahme als nicht möglich erachtet.

Die Autoren dieser Eingabe halten die IQWiG Bewertung in mehrerlei Hinsicht für problematisch. Die entsprechenden Daten stammen aus den publizierten Daten zur EXPLORER-HCM Studie und der abgeleiteten Publikation zur Therapie mit Betablockern in EXPLORER-HCM (5).

- Das Randomisierungsschema von EXPLORER-HCM umfasste u.a. die Gabe von Betablockern als Grundtherapie; es wurde eine 1:1 Randomisierung Mavacamten vs. Placebo vorgenommen, wobei jeweils eine Betablocker-Hintergrundtherapie erlaubt war. Von 251 Patienten in EXPLORER-HCM wurden mit n = 123 mit Mavacamten behandelt und n = 128 mit Placebo. Davon erhielten 75,3% einen Betablocker (Mavacamten, n = 94; Placebo, n = 95). Ein Calciumkanalblocker wurde bei 42 Patienten (Mavacamten, n = 25; Placebo, n = 17) eingesetzt. Auf eine Hintergrundtherapie wurde nur in 20 Patienten verzichtet. Damit unterscheiden sich die vorliegenden Zahlen deutlich vom IQWiG Dossier, was sich die Autoren mit der Annotation der Betablocker-Therapie im Studienprotokoll erklären. Die Studienärzte konnten eine Therapie mit Betablockern dokumentieren als „HCM Indikation“ oder aber als sonstige Therapie. Dies ist bei einem typischen HCM Patientenkollektiv nicht ungewöhnlich, da bereits vor Diagnosestellung Betablocker aufgrund einer arteriellen Hypertonie oder entsprechender anderer (HCM) Symptomatik (z.B. Palpitationen, Angina pectoris, Dyspnoe, Herzinsuffizienz) relevant häufig verschrieben werden.
- Innerhalb des Studienzeitraums wurden in 10,4% der Patienten eine Anpassung der Betablockerdosis vorgenommen, was einer normalen Dynamik im klinischen Alltag entspricht.
- Die Analysen der EXPLORER-HCM Studiendaten belegen, dass bei Patienten mit Betablocker-Therapie der Zugewinn an körperlicher Belastbarkeit durch Mavacamten geringer war als bei Nicht-Betablocker Probanden (peak VO₂). Der Anteil der Patienten mit chronotroper Inkompetenz war insgesamt hoch (90% der Betablocker Therapierten), was die zuvor beschriebene Problematik von Betablockern unterstreicht. Es ist insgesamt aus den Studienergebnissen und der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Mavacamten abzuleiten, dass die Reduktion oder das Absetzen einer Betablockertherapie bei Patienten unter Mavacamten sinnvoll sein kann, da hierdurch die normale Herzfrequenzreaktion auf Belastung erhalten bleibt, ohne dass es zu einem erhöhten Ausflusstraktgradienten kommt.

4. Schlussfolgerung

Bei der oHCM handelt es sich um eine klinisch relevant häufige Erkrankung, die mit schwerwiegenden Symptomen und Leistungseinschränkungen für die Betroffenen einhergeht. Die Prognose der Erkrankung ist eingeschränkt im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleichen Alters. Die medikamentöse Therapie umfasst u.a. die Gabe von Betablockern oder Calcium-Antagonisten, selten die Kombination beider Präparate. Die häufigste Therapielimitation sind hierbei die chronotrope Inkompetenz und dadurch verursachte Einschränkung der Belastbarkeit, der oftmals jüngeren Patienten. Die Studiendaten bezgl. des Myosin-Inhibitors Mavacamten legen nahe, dass es sich um eine hocheffektive Therapie zur Verbesserung von Symptomatik, subjektiven und objektiven Belastbarkeit sowie objektivierbaren Markern der Myokardbelastung und -schädigung (NT-proBNP und Troponin) handelt. Die in den Substudien (EXPLORER-HCM cMR) (6) gefundenen Reverse-Remodelling Prozesse zeigen, dass die kausale Natur der Myosin-Inhibition mittels Mavacamten profund auf die negativen Auswirkungen der Erkrankung einwirken. Die hohe Konsistenz der beobachteten Effekte in den randomisierten Studien (EXPLORER-HCM und VALOR-HCM) zeigen, dass die Therapie effektiv und sicher ist und für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber den Therapien mit Betablockern und Calcium-Antagonisten haben.

5. Literaturverzeichnis

- 1) Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
- 2) Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, Cremer PC, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Li W, Sterling L, Lampl K, Edelberg JM, Sehnert AJ, Nissen SE. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 12;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048.
- 3) [2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies]. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023 Nov;24(11):1e-127e. doi: 10.1714/4127.41209. PMID: 37901944 Italian. No abstract available.
- 4) Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2505-2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065.
- 5) Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, Saberi S, Hegde SM, Lakdawala NK, Myers J, Sehnert AJ, Edelberg JM, Li W, Olivotto I. *Eur J Heart Fail*. 2023 Feb;25(2):260-270. doi: 10.1002/ejhf.2737.
- 6) Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, Sehnert AJ, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Masri A, Owens A, Lakdawala NK, Kramer CM, Sherrid M, Seidler T, Wang A, Sedaghat-Hamedani F, Meder B, Havakuk O, Jacoby D. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):606-608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359.

6. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Benjamin Meder, Heidelberg (federführend)

Prof. Dr. Birgit Aßmus, Gießen

Prof. Dr. Martin Halle, München

Prof. Dr. Fabian Knebel, Berlin

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg