

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Mavacamten (D-962)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. Dezember 2023
von 15:36 Uhr bis 16:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG (BMS)**:

Frau Dr. Hoppe

Herr Dr. Bluhmki

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Simang

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Ertl

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. v. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Knebel

Herr Prof. Dr. Meder

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal eine Entschuldigung. Wir sind 36 Minuten zu spät, aber die vorherigen Anhörungen haben sich länger hingezogen, sodass sich dieser Rückstau gebildet hat.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung Mavacamten zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie bei Erwachsenen. Hier haben wir es mit der Markteinführung dieses Wirkstoffs zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, in einer gemeinsamen Stellungnahme die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit das dokumentiert ist, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BMS sind Frau Dr. Hoppe, Herr Dr. Bluhmki, Herr Dr. Hack und Herr Dr. Simang zugeschaltet, für die DGIM Herr Professor Dr. Ertl, für die DGK Herr Professor Dr. Knebel und Herr Professor Dr. Meder sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst BMS die Möglichkeit geben, einzuführen, wesentliche Punkte mit Blick auf die Dossierbewertung vorzutragen. – Bitte schön, Herr Dr. Simang, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute im Rahmen der Nutzenbewertung von Mavacamten Stellung zu nehmen. Bevor wir auf unsere Sicht der vorliegenden Evidenz eingehen, möchte ich gerne meine anwesenden Kollegen kurz vorstellen. Das ist einmal Frau Stephanie Hoppe. Sie war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich. Herr Tobias Bluhmki ist für die methodischen und statistischen Fragen zuständig gewesen. Schließlich Herr Guido Hack aus der Medizin. Mein Name ist Michael Simang. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Ich möchte gerne auf folgende Punkte näher eingehen: den Stellenwert und die Wirksamkeit von Mavacamten bei der Behandlung der HOCM sowie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserer Studie EXPLORER-HCM.

Zunächst zum Stellenwert. Mavacamten ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse der kardialen Myosininhibitoren und wird zur Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, kurz HOCM, eingesetzt. Dies ist eine zumeist genetische chronische und progrediente Herzerkrankung mit teils schwerwiegender und unspezifischer Symptomatik. Als Beispiele sind hier zu nennen die Belastungsdyspnoe, die Fatigue und die Angina Pectoris. Diese Symptomatik führt zu einer starken Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die altersunabhängig die Lebensqualität der Patienten schon in Alltagssituationen bedeutend reduziert und einen hohen psychosozialen Leidensdruck zur Folge haben kann.

Bislang gab es keine zielgerichtete medikamentöse Behandlung. Eine Therapie erfolgte anhand von Betablockern und Calciumantagonisten. Selbst bei optimaler Einstellung und bei hoher Dosierung blieben die Patienten oft symptomatisch. Mögliche invasive Eingriffe zur Septumreduktion sind mit weiteren Risiken für die Patienten verbunden. Mavacamten wird also als hochwirksame Therapieoption dringend benötigt und ist in der praktischen Versorgung angekommen. Zudem haben wir in Deutschland bereits vor Zulassung ein Härtefallprogramm durchgeführt. Insgesamt haben wir in der praktischen Anwendung selbst bei bereits austherapierten Patienten bedeutsame Therapieeffekte von Mavacamten feststellen kön-

nen. Diese Effekte stehen im Einklang mit unserer Zulassungsstudie EXPLORER-HCM. Hier zeigen die Ergebnisse aller Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte in die gleiche Richtung. Sämtliche Ergebnisse untermauern eine sehr deutliche und klinisch relevante Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Besonderes Augenmerk gilt der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, unter anderem gemessen durch die maximale Blutsauerstoffaufnahme – das ist der Goldstandard in Studien zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit – sowie durch weitere Endpunkte der standardisierten kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung. Zu nennen sind hier die maximale Zeit bis zum Abbruch eines Belastungstests oder das Belastungsempfinden gemäß Borg-Skala. Des Weiteren konnten wir eine bedeutsame und bislang nicht erreichte Erleichterung der Krankheitslast zeigen, basierend auf der allgemeinen und der HOCCM-spezifischen Symptomatik – hier haben wir den PGI-C, PGI-S und den HCMSQ verwendet – sowie anhand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beim KCCQ sprechen wir über eine ebenfalls starke Verbesserung von über 9 Punkten.

Abschließend überzeugte Mavacamten im Vergleich mit Placebo durch sein gutes Verträglichkeitsprofil. Diese Effekte haben dazu geführt, dass in der aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology die Behandlung mit Mavacamten empfohlen wird, und zwar in Verbindung mit einer HOCCM-Begleittherapie sowie als Monotherapie.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu den als Inkonsistenzen wahrgenommenen Unterschieden ist zu bemerken, dass wir diese mit unserer Stellungnahme vollständig aufklären konnten. Die verschiedenen vom IQWiG betrachteten Tabellen adressieren unterschiedliche Fragestellungen. Es liegt somit kein Widerspruch zwischen den Tabellen vor.

Zur Herleitung der bewertungsrelevanten Population. Aus unserer Sicht ist die Gesamtstudienpopulation bewertungsrelevant, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, also eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, in der Studie adäquat umgesetzt wurde.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der G-BA weiter aus, dass als Studienkomparatoren nicht-vasodilatierende Betablocker und gegebenenfalls Calciumantagonisten vom Typ Verapamil oder Diltiazem infrage kommen. Mit dem Studiendesign der EXPLORER-HCM sind diese Vorgaben des G-BA erfüllt.

Hier sind jetzt drei Dinge von besonderer Bedeutung. Erstens. Nach der Nutzenbewertung haben wir dennoch die Herleitungskriterien des IQWiG als Vorschlag aufgegriffen und diejenigen Patienten individuell selektiert, die mit den Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also mit nicht-vasodilatierenden Betablockern oder mit Verapamil oder Diltiazem in Monotherapie, behandelt wurden. Für diese Population haben wir alle relevanten Endpunkte noch einmal analysiert und die Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse eingereicht, um die Robustheit der Gesamtstudienresultate zu zeigen.

Zweitens. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist es unbedeutend, welche Population betrachtet wird, die Selektion nach dem IQWiG-Vorschlag oder die Gesamtstudie. Beide Ansätze liefern das gleiche Gesamtbild. Alle Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte zeigen konsistent gleichgerichtete Ergebnisse. Alle Ergebnisse zeigen eine deutliche Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist im Verlauf von 13 Jahren AMNOG nicht häufig vorgekommen.

Drittens. Somit wurde über die verschiedenen Populationen hinweg der Gesamteindruck einer bislang nicht erreichten Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekräftigt. Infolgedessen sehen wir nach wie vor einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen für Mavacamten gerechtfertigt. – Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und beantworten sehr gerne Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Simang, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker, also die Professoren Knebel, Meder und Ertl. Es

ist eher eine rhetorische Frage, aber wir brauchen es für das Protokoll. Welche Therapieoptionen stehen für Personen mit symptomatischer HOCM außer dem hier in Rede stehenden Wirkstoff in der klinischen Praxis zur Verfügung? Daran anknüpfend: Wie ist heute, wenn es ihn überhaupt noch gibt, der Stellenwert der einzigen weiteren für die Behandlung der HOCM zugelassenen Wirkstoffklasse, also des Propranolols, im Versorgungsalltag zu bewerten? Spielt das überhaupt noch eine vernünftige und adäquate Rolle? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Meder gemeldet hat. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Ich möchte kurz darauf eingehen, dass die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie die häufigste genetische Erkrankung ist. Wir hier in Heidelberg behandeln seit Jahrzehnten diese Krankheitsgruppe. Wir sind eines der größten Kardiomyopathiezentren weltweit. Ich darf seit 18 Jahren diese Patientengruppe mitversorgen. Es ist schon so, dass wir alltäglich an unsere Limitationen kommen. Wir haben eine Therapie, die teilweise evidenzbasiert ist, an sehr kleinen Kollektiven, wie Betablockertherapie. Da reden wir über Studiengrößen von 30 bis 40 Patienten, retrospektive Analysen und Register, die wir selber auch beforschen und publiziert haben.

Der Betablocker hat seine Indikation. Propranolol – das hatten Sie genannt – ist zugelassen. Wir wenden bei den Patienten tatsächlich meistens selektive Betablocker wie Metoprolol an, die aber nicht vasodilatierend sein dürfen. Wir sehen, dass das eine Grundlagentherapie ist, die wir heute standardmäßig umsetzen, außer die Patienten bekommen Probleme mit dieser Therapie.

Die Frage nach der Effektivität ist in der klinischen Realität eine andere Frage. Es ist so, dass wir im Prinzip kaum Alternativen haben, außer noch die chirurgischen und interventionellen Verfahren, und deshalb natürlich den Patienten etwas anbieten müssen. Wenn Sie mich jetzt persönlich fragen: Ist der Betablocker eine gute Therapie für diese Patientengruppe?, dann sage ich immer: Jein. Erst einmal ist sie nicht schlimm, sie ist etabliert und damit auch verwendbar. Aber die Patienten im Feedback sind da durchaus nicht so in der Verbesserung. Insbesondere die subjektiven Parameter verbessern sich wenig, und die Leistungsfähigkeit verbessert sich überhaupt nicht. Wir haben gerade in der Dosierung mit der Chronotropie, also der Herzfrequenzreaktion, größere Probleme bei diesen Substanzklassen. Das heißt, wir kommen da sehr schnell an Therapieziele gerade bei jungen Leuten, die dann unter Belastung so wenig Herzfrequenzreserve aufbauen, dass sie einfach nicht belastbar werden. Wir verordnen das standardmäßig beim symptomatischen Patienten mit obstruktiver HOCM, wünschen uns aber klinisch tatsächlich Alternativen. Die existieren nur im Sinne von interventionellen oder chirurgischen Verfahren, die dann bei schwerstsymptomatischen Patienten laut Leitlinie indiziert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meder. – Gibt es noch Ergänzungen von Herrn Knebel oder Herrn Ertl, oder ist es Common Sense, was hier gesagt wurde? – Herr Ertl und Herr Knebel sagen, Common Sense, schließen sich dem an, was Herr Meder gesagt hat. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? PatV, Bänke, IQWiG? Wer möchte? – Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Zunächst als Replik zu dem, was der Hersteller gesagt hat. Die Inkonsistenzen, die wir im Bericht aufgedeckt hatten, sind insofern geklärt, als jetzt klar ist, woher diese kommen. Das Problem war, dass im Modul 4 jegliche Therapien als HOCM-Therapien beschrieben worden sind, im Studienbericht aber tatsächlich zwischen Behandlungen explizit für die HOCM und jeglichen Begleitbehandlungen getrennt wurde, unter Hinzunahme von Betablockern und Calciumkanalblockern. Aber das hat sich jetzt geklärt. Das heißt, es sind doch nicht nur die 71 Prozent, die eine von beiden Therapien bekommen haben, sondern deutlich mehr. Dazu habe ich eine Frage. Sie hatten gesagt, aus Ihrer Sicht wäre die gesamte Studie relevant. Teilweise ist es aber so, dass die Patienten andere Therapien bekommen haben als die, die in der zVT genannt sind, und teilweise haben die Patienten gar keine Therapie bekommen. Da ist mir unklar, wie Sie dann darauf kommen, dass die kom-

plette Studie relevant sei. Ich meine, es gibt keinerlei Gründe, warum Patienten eine andere Therapie bekommen haben oder warum Patienten gar keine Therapie bekommen haben. Es gibt gar kein Einschlusskriterium hinsichtlich der Therapien. Es gibt nur Ausschlusskriterien für Patienten, die innerhalb der letzten zwei Wochen eine Dosisanpassung bekommen haben, aber nicht zum Beispiel hinsichtlich einer maximal tolerierten Therapie etc. Deswegen stellt sich mir immer noch die Frage, woher es kommt, dass die gesamte Studie relevant sein soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Simang von BMS hat sich gemeldet.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank. – Es ist sehr gut, dass wir darüber noch einmal sprechen können. Wir möchten gerne sicherstellen, dass hier keine Unklarheiten zu den unterschiedlichen Populationen zurückbleiben. Das Vorgehen des IQWiG war für uns völlig nachvollziehbar. Das IQWiG hat die Frage in den Raum gestellt, ob 34 Prozent der Patienten im Vergleichsarm nicht mit den Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Die dafür herangezogene Tabelle stammt aus dem Anhang des Studienberichts und fasst die Dokumentation der Medikationen zusammen. Im Falle von Therapiekombinationen sind hier Doppelnennungen möglich, die dann natürlich herauszurechnen sind. Ich verstehe Ihre Frage jetzt so, dass wir über die Anzahl der Patienten sprechen.

Ich würde gerne drei wesentliche Patientengruppen näher erläutern. Dafür würde ich mich analog wie das IQWiG in der Nutzenbewertung auf den Kontrollarm konzentrieren. Im Verumarm – das sei schon einmal gesagt – sind deutlich höhere Anteile vorhanden.

Die erste Gruppe ist die Selektion nach der Nutzenbewertung. Das sind 63 Prozent der Patienten. Das sind Patienten, die eine zVT-konforme Substanz in Monotherapie bekommen haben und bei denen zusätzlich eine therapierationale HOCCM dokumentiert worden ist. Wie komme ich auf diese 63 Prozent? Mit der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass im Kontrollarm 34 Prozent der Patienten nicht zVT-konform behandelt sind. Im Umkehrschluss bedeutet das, 66 Prozent sind zVT-konform behandelt worden. Wenn wir die Doppelzählungen, die ich vorhin erwähnt habe, herausnehmen, verbleiben noch 63 Prozent. Das ist die Patientengruppe Nummer eins.

Patientengruppe Nummer zwei. Das sind 15 Prozent der Patienten, die dazukommen. Das sind weitere Patienten, die ebenfalls zVT-konforme Substanzen in Monotherapie bekommen haben, aber aus einem anderen Grund, also zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten. Diese Gruppe ist aus unserer Sicht ebenfalls wichtig und auch für die Bewertung relevant, da es relevant ist, ob ein Patient mit der Substanz der zVT behandelt worden ist, und nicht, warum. Unter Berücksichtigung dieser Patienten zusammen mit der vorgenannten Gruppe eins kommen wir auf insgesamt 78 Prozent der Patienten, die tatsächlich eine zVT-Substanz bekommen haben. Das heißt – um es zusammenzufassen –, sie haben entweder einen nicht-vasodilatierenden Betablocker oder Verapamil oder Diltiazem in Monotherapie bekommen. Aus unserer Sicht sind mindestens diese beiden Patientengruppen entsprechend bewertungsrelevant und sollten unabhängig von der Therapierationale berücksichtigt werden. Für genau diese Patientenpopulationen haben wir alle Endpunkte noch einmal analysiert und die Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse eingereicht und sehen hier analog zur Gesamtstudie konsistent über alle Endpunkte hinweg eine deutliche Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das bekräftigt letzten Endes unsere Zusatznutzenableitung im Dossier.

Es kommt eine dritte Patientengruppe hinzu. Das sind die Patienten ohne Therapie. Das sind also Patienten in der Studie – es sind 12 Prozent –, die keine Begleittherapie mit einem Betablocker oder einem Calciumantagonisten bekommen haben. Diese Patienten treten auch im Versorgungsalltag auf. Eine Entscheidung, einem Patienten keinen Betablocker oder Calciumantagonisten zu verabreichen, ist aus unserer Sicht ebenfalls eine Entscheidung nach ärztlicher Maßgabe, weshalb auch diese Patienten aus unserer Sicht als zVT-konform behan-

delt gelten sollten. Unter Berücksichtigung dieser Patienten, sprich, wenn man alle drei Gruppen zusammennimmt, kommen wir auf insgesamt 90 Prozent der Studienpopulation. Aufgrund dieses hohen Anteils haben wir im Dossier eben die Gesamtstudienpopulation dargestellt und basierend darauf den Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Simang. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu hätte ich zwei Rückfragen. Die erste bezieht sich auf die Patienten, die gar keine Therapie bekommen haben. Da wäre es wahrscheinlich sinnvoll, zu wissen, warum die keine Therapie bekommen haben, also ob es aus medizinischen Gründen gewesen ist. Theoretisch könnte es in einer multinationalen Studie andere Gründe geben, Kostenübernahme etc., da fallen einem mehrere Sachen ein. Haben Sie die Gründe für die Patienten, die keine Therapie bekommen haben, dokumentiert?

Zu den Patienten, die zVT-Substanzen bekommen haben, aber nicht für die HOCCM, wäre meine Frage, inwiefern die sich von denen unterscheiden, die sie explizit für die HOCCM bekommen haben. Haben die zum Beispiel andere Dosierungen bekommen, sind die trotzdem adäquat für die HOCCM behandelt worden? Gibt es dazu Daten? Können Sie das beschreiben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Simang.

Herr Dr. Simang (BMS): Ich würde gerne an Herrn Bluhmki übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Herr Vervölgyi, vielen Dank für die Frage. Nein, die Gründe haben wir nicht explizit erhoben. Dennoch ist es natürlich so, dass eine datenbasierte bzw. retrospektive Bewertung ärztlicher Therapieentscheidungen zum Teil stark limitiert ist. Insbesondere gehen wir fest davon aus, dass alle behandelnden Ärzte ihre Patienten ganzheitlich und leitliniengerecht behandeln und dementsprechend auch protokollkonform in die Studien einschließen. Deswegen stellen wir die Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, das befriedigt Sie nicht?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht so richtig. Die Studie wird international durchgeführt. Die Frage ist: „Sind die Leitlinien die gleichen?“ etc. Das scheint mir bisher noch keine ausreichende Antwort zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was mich bewegt, ist die Dosierung bei den 20 Prozent, die wegen anderer Erkrankungen add on die entsprechenden Wirkstoffe hatten. Die Dosierungsfrage ist dann wirklich spannend. Die 10 Prozent lasse ich für mich einmal außen vor. – Herr Hack hat sich gemeldet.

Herr Dr. Hack (BMS): Ich kann dazu kurz Stellung nehmen. Die Patienten waren bei Eingang optimal eingestellt gemäß der Leitlinie und den Empfehlungen der Leitlinie, auch die maximal tolerierte und wirksame Dosis. Zu der konkreten Frage: Es ist so, dass die Dosierungsbereiche bei den Komorbiditäten genau die gleichen sind, wie man sie bei der HOCCM verwendet. Insoweit gehen wir davon aus, dass auch diese Patienten optimal eingestellt waren. Hier haben wir dementsprechende Parameter im Dossier dargestellt, dass sie über den gesamten Studienverlauf optimal auf diese Therapie eingestellt waren. Ich nenne hier nur die Herzfrequenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Daran anschließend eine Frage an die Kliniker. Gibt es Patienten, die keine Therapie bekommen, die also Betablocker oder Calciumantagonisten möglicherweise nicht vertragen? In der Studie waren es irgendwie 12 Prozent. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Die Frage mit der Dosierung hat auch Herrn Professor Hecken umgetrieben. Würden Sie zu den Begleiterkrankungen das bestätigen, was der pU gesagt hat, dass das in einer ähnlichen Größenordnung ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte antworten? – Herr Knebel.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): In der klinischen Realität ist es häufig ein Problem, Patienten auf die Betablockertherapie einzustellen. Es gibt Patienten, die reagieren unter Betablockern mit Bradykardien. Es gibt Patienten, die reagieren auf den Betablocker mit Blutdruckabfällen. Es gibt auch Patienten im besten Lebensalter, die unter den Betablockern sedierende Nebenwirkungen oder andere Probleme erleiden, sodass in Einzelfällen eine Betablockertherapie nicht möglich ist. Das gilt dann aber auch für die Ersatztherapie mit Verapamil oder Diltiazem, wo entsprechende Unverträglichkeiten gegeben sind. Das ist gelebte klinische Realität. Diese Patienten haben wir. Der Betablocker hat als Rationale in erster Linie, dass wir diese Patienten vor den drohenden Rhythmusereignissen oder auch dem plötzlichen Herztod schützen. Aber da sind wir häufig limitiert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war der Teil, der die 12 Prozent möglicherweise erklärt. Jetzt brauchen wir noch die Komedikation. Ist dazu alles pi mal Daumen die gleiche Wirkstärke, die täglich den Patienten verabreicht wird? – Herr Professor Meder dazu.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Vielen Dank. – Wir haben ein nationales Register für Kardiomyopathien, das TORCH-Register, und können da deutsche Zahlen ableiten. Wir haben da jetzt eine Analyse von 300 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Da sehen wir, dass das Komorbiditätsspektrum bei immerhin 50 Prozent eine arterielle Hypertonie sind. Deshalb sehen wir häufig, dass Patienten initial klinisch mit Angina Pectoris, mit Hypertonie auffällig werden und entsprechend mit einer Betablockertherapie therapiert werden. Das Metoprolol oder das Bisoprolol, die zwei am häufigsten eingesetzten Betablocker in dieser Patientengruppe, sind komplett vergleichbar. Das heißt, wir gehen bei der HOCM selten über die Maximaldosen, die wir auch für die arterielle Hypertonie einsetzen, hinaus. Es gibt solche Fälle, aber es ist nicht die Regel. Das heißt, wir starten beim Patienten mit einer HOCM in der Regel mit einer BELOC-ZOK mite, circa 50 mg Betablockerdosis pro Tag, und eskalieren dann auf 95 mg, bei manchen Patienten höher, je nach Frequenzprofil. Bei der arteriellen Hypertonie dosieren wir es im Prinzip genau gleich. Insofern sind wir da vergleichbar in der Dosierung. Natürlich haben wir bei der arteriellen Hypertonie noch andere Medikamentengruppen, wie die ACE-Hemmer. Diese verbieten sich bei dem HOCM-Patienten, weshalb man für die arterielle Hypertonie gerne auf den Betablocker in einer höheren Dosierung zurückgreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meder. – Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich wollte nur einen Hinweis darauf geben, dass die Situation bei der Behandlung dieser Patienten äußerst schwierig ist. Es ist zwar keine übermäßig häufige Erkrankung. Deshalb ist die Studiengröße auch nicht abundant. Wir haben beim G-BA laufend, dass wir seltene Krankheiten verhandeln. Hier haben wir jetzt ein Medikament, das vom Wirkmechanismus her sehr einleuchtend ist und sozusagen das Übel an der Wurzel packt. Das unterscheidet sich von allen anderen Medikamenten, die ein bisschen aus unserer klinischen Erfahrung heraus entwickelt wurden, weil man sagte: Na ja, der Ventrikel kontrahiert zu viel, dann gebe ich ihm halt ein negativ inotropes Medikament. Tatsächlich werden die Betablocker häufig schlecht vertragen, das muss man auch klar sagen. Vor allem – das ist schon gesagt worden – führen sie nicht zu einer wirklichen klinischen Verbesserung der Leistungsfähigkeit.

Kurzum, wir stehen an einer Schwelle, ich hoffe, es passiert in dieser Richtung noch einiges mehr. Es ist wirklich eine superneue Sache. Deshalb sind wir Kliniker begeistert, dass wir so etwas in die Hand bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Frau Bickel, ist unsere gemeinsame oder Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, ich nehme jetzt mit, dass das der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage zu der nachgereichten – wie Sie sie nennen – rITT. Sie haben gesagt, sie haben zu allen Endpunkten die Daten nachgereicht. Das stimmt so halb. Es fehlen zumindest Angaben zu den Subgruppenanalysen, auch zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen, auch Daten zur Begleittherapie und deren Anpassung im Studienverlauf.

Ich hätte noch eine Frage. Sie hatten für den KCCQ im Dossier eine Responderanalyse vorgelegt, hier in der Stellungnahme aber nur MMRM-Analysen. Hat es dafür einen bestimmten Grund gegeben? Responderanalysen würde man natürlich bevorzugen und wären dann auch sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Bluhmki vom pU.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Ich glaube, wir haben gerade schön gesehen, dass zwar die IQWiG-Perspektive aus unserer Sicht nachvollziehbar ist, dennoch ist die Gesamtpopulation aus unserer Perspektive bewertungsrelevant. Insbesondere haben wir die Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation ohne Hinweise auf bewertungsrelevante Subgruppeneffekte vollständig und transparent im Dossier dargestellt. Die nachgereichten Auswertungen basieren auf einer Teilpopulation, bei der die Interpretation von Subgruppen aus unserer Sicht mit noch mehr Unsicherheit behaftet ist. Aus diesem Grund haben wir auf die Auswertung der insgesamt übrigens 28 Subgruppen für diese Teilpopulation verzichtet. – Das war die Antwort auf die erste Frage.

Die letzte Frage basierte auf den Responderanalysen. Im Dossier selber haben wir Responderanalysen nur für die originalen Fragebögen PGI-S und PGI-C dargestellt. Für alle anderen Fragebögen haben wir weiterhin die stetige Analyse dargelegt. Hier ist es prinzipiell so, dass beide Ansätze, sowohl die stetige als auch die Responderanalyse, natürlich ihre Berechtigung haben. Dennoch ist durch dieses chronische Krankheitsbild, das uns vorliegt, aus unserer Sicht die stetige Analyse anhand der präspezifizierten MMRM-Methode inhaltlich sehr aussagekräftig, insbesondere da sie den maximalen Informationsgehalt über den gesamten Studienverlauf berücksichtigt. Zum Beispiel zeigt sich eine mittlere Verbesserung um knapp 2 Punkte in dem schwerwiegenden HOcm-Symptom Kurzatmigkeit zugunsten von Mavacamten gegenüber der zVT. Dies übersetzt sich in ein Hedges' g von 0,8, was jenseits der vom IQWiG geforderten Relevanzschwelle von 0,2 liegt. Konsistent über alle Fragebögen hinweg zeigt sich entsprechend ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Mavacamten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Erstens sind es nicht 28 Subgruppenmerkmale, sondern nur drei, die wir in der Bewertung dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ein Unterschied.

Herr Dr. Vervölgyi: Das ist ein Unterschied. – Zum KCCQ haben Sie tatsächlich Responderanalysen im Dossier vorgelegt. Deswegen wundert mich Ihre Aussage, dass Sie ausschließlich stetige Analysen vorgelegt haben. Das ist aus meiner Sicht nicht ganz richtig. Wir haben also Responderanalysen zum KCCQ für die Gesamtpopulation vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wollen Sie ergänzen, Herr Bluhmki?

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Aus meiner Sicht sind keine Responderanalysen im Dossier. Wir werden das aber noch einmal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Sie sollten überlegen, ob Sie noch etwas finden, was wir vielleicht bis Ende der Woche noch bekommen könnten, weil es nicht darum geht, etwas abzubügeln, sondern das, was Sie an Mühen investiert haben, am Ende möglicherweise zu krönen. – Herr Hälbig hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage bezüglich der Studienpopulation, wie sie sich in der Studie abbildet. Meine Frage zielt auf die externe Validität der Studie ab. Es gab eine ganze Reihe von sehr restriktiven Ausschlusskriterien. Krankheiten wie KHK, Vorhofflimmern, AV-Blocks usw. waren ausgeschlossen. Die Frage an die Kliniker ist, inwieweit das nicht eine Einschränkung darstellt, die mit Blick auf die Generalisierbarkeit relevant ist, die wir auf der Basis der Studienpopulation vornehmen können. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Es ist klar: Was Ausschlusskriterium in der Studie war, wird hinterher das Einsatzgebiet des Medikaments etwas einschränken. Es war dennoch wichtig, denn man will tatsächlich Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie behandeln. Andere Patienten, die vielleicht entsprechende Symptome einer anderen Erkrankung haben, will man ausgeschlossen haben. Das ist der wesentliche Grund dafür gewesen. Ich denke, man wird das auch bei anderen Erkrankungen nicht einsetzen wollen. – Ich weiß nicht, ob das als Antwort ausreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ertl. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Es waren auch Patienten mit typischen Symptomen der Grunderkrankung ausgeschlossen, die Synkopen, ventrikuläre Tachyarrhythmien usw. hatten. Insofern ist das kein Punkt, der sich nur auf andere Indikationen erstreckt. Aber die Frage ist insofern beantwortet, als klar ist, dass, wenn diese Patienten in der Studie nicht abgebildet sind, die Generalisierbarkeit der Effekte, wenn man sie denn vornimmt, eingeschränkt ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knebel dazu.

Herr Prof. Dr. Knebel (DGK): Vielleicht aus klinischer Perspektive noch einen Punkt dazu. Entscheidend ist, dass die Patienten zum Einschluss in die Studie gerade nicht eine Tachyarrhythmie oder eine schwere koronare Herzerkrankung haben, die symptomlimitierend ist. Aber die Ergebnisse sind auch für die Patienten in der Studie und die Patienten, die wir vielleicht auch im Rahmen des schon erwähnten Compassionate-Use-Programms erlangen durften, ganz dramatisch. Es sind Patienten dabei – das finde ich auch in den Studienergebnissen, etwas, was für den Kliniker sehr wichtig ist –, bei denen die Gradienten im Ausflusstrakt einfach dramatisch heruntergehen, die Biomarker, die durch die hohen Wandspannungen ansteigen, sich auf ein normales Niveau normalisieren, die Leistungsfähigkeit der Patienten extrem zunimmt. Das sind gerade für den mitten im Leben stehenden jungen Patienten natürlich extreme Vorteile bei einer Therapie an einer Erkrankung, wo wir sonst relativ wenig Optionen haben außer chirurgischen oder interventionellen Septalastverödungen. Die klinischen Effekte, die ich lernen durfte, waren sehr überzeugend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knebel. – Herr Meder.

Herr Prof. Dr. Meder (DGK): Noch einmal zur Frage des Patientenkollektivs. Das Vorhofflimmern war natürlich nicht ausgeschlossen, sondern nur ausgeschlossen, wenn es quasi zum Randomisierungszeitpunkt vorlag, das heißt, man wollte eine rhythmologisch einigermaßen kontrollierte Situation haben. Wir haben bei diesem Kollektiv 10 bis 18 Prozent Vorhofflimmerpatienten, was exakt dem entspricht, was wir in den Populationen in Deutschland sehen. Wir haben einen Defibrillatoreinsatz bei den Patienten von ungefähr bis 25 Prozent, was auch der europäischen Realität entspricht. Insofern sind diese Punkte, denke ich, alle rein studienbedingt, dass man keine Instabilität haben will, wenn die Medikamentengabe beginnt. Aber die Patienten mit Vorhofflimmern sind genauso wie die Defibrillator-Patienten eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einem Schlusswort geben. Bitte schön, Herr Simang.

Herr Dr. Simang (BMS): Vielen Dank, Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die anregende Diskussion. Wie wir gehört haben, wird mit Mavacamten ein hoher medizinischer Bedarf in einem chronischen Krankheitsbild mit schwerwiegender Symptomatik adressiert. Eine der Zielsetzungen des Fünften Sozialgesetzbuches ist die Stärkung neuer, innovativer Arzneimittel und deren schnelle Verfügbarkeit für den Patienten. Aufgrund seiner sehr hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit gegenüber Placebo zählt Mavacamten aus unserer Sicht genau zu diesen Innovationen, die für die Patienten einen großen Unterschied ausmachen.

Hinsichtlich der Therapieeffekte möchte ich explizit auf die bedeutende Verbesserung des KCCQ eingehen, und zwar um 9 Punkte, was auch im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis darstellt. Zudem sehen wir starke Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit und nicht zuletzt eine bislang nicht erreichte Verbesserung in der Symptomatik.

Mit der EXPLORER-HCM liegt qualitativ hochwertige und bewertungsrelevante Evidenz vor. Wir haben heute viel über die Populationen gesprochen. Aus unserer Sicht ist, wie gesagt, die Gesamtstudie zur Bewertung heranzuziehen. Für die Bestimmung des Zusatznutzens ist dabei nicht entscheidend, welche Population bewertet wird. Beide Ansätze, also einmal die Selektion nach dem Vorschlag des IQWiG sowie die Gesamtstudie, zeigen endpunktübergreifend und konsistent eine Überlegenheit von Mavacamten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir sind der Meinung, dass dies eine gute Grundlage für die Anerkennung eines Zusatznutzens ist, und wir hoffen sehr, dass Sie hier mit uns einer Meinung sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Simang. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an Herrn Ertl, Herrn Knebel und Herrn Meder, dass Sie als klinische Experten zur Verfügung standen. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist.

Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 16:17 Uhr