

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Erenumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. März 2019
von 13:00 Uhr bis 14:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Krämer
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Koch
Herr Dr. Kress
Frau Dr. Maier-Peuschel
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Pharm-Allergen GmbH:**

Herr Dr. Fuxa
Herr Kirchmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Diessel
Frau Rath

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH:**

Herr Glanemann
Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Lempert
Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DG Schmerzmedizin):**

Herr Prof. Dr. Dr. Evers
Frau Dr. Gendolla

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG):**

Herr PD Dr. Gaul

Angemeldeter Teilnehmer der **European Headache Federation (EHF):**

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung Erenumab. Wir haben es hierbei mit einem Wirkstoff zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH Stellung genommen hat, außerdem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, dann Frau Dr. Gendolla, auch für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, weiter Herr Professor Dr. Evers für die EHF sowie Herr Professor Reuter und Herr Professor Katsarava ebenfalls für die EFH. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Lilly, Pharm-Allergan GmbH, Teva und ratiopharm Stellung genommen, ebenso der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Koch, Herr Dr. Kress, Frau Dr. Maier-Peuschel und Herr Dr. Wasmuth anwesend sein – ja –, dann für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Lempert – jawohl –, Frau Dr. Gendolla für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin – ja – und Herr Privatdozent Dr. Gaul für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft – jawohl –, dann Herr Professor Dr. Reuter für die EHF – jawohl –, ferner Frau Dr. Krämer und Frau Professor Kretschmer für Lilly – ja –, Herr Dr. Fuxa und Herr Kirchmann für Pharm – ja –, Herr Diessel und Frau Rath für ratiopharm – ja –, weiter Herr Glanemann und Frau Surmund für Teva – ja – sowie die Herren Rasch und Werner für den vfa; sie sind auch beide noch da. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einleitend zu der in Rede stehenden Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wir wären besonders interessiert, vom pU zu erfahren, inwiefern vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant sind, die vor dem Hintergrund der potenziell langfristigen Anwendung erhoben werden. Außerdem würde uns von den Klinikern ein Hinweis dazu interessieren, ob es schon Hinweise aus der praktischen Anwendung dahingehend gibt, welche Patienten von der Standarddosierung 70 mg profitieren und welche Patienten von 140 mg. Das sind zwei Fragen, die wir auf alle Fälle erörtern müssen. – Wer beginnt? Herr Kress? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der es um den Wirkstoff Erenumab gehen wird. Erenumab ist der erste Wirkstoff, der ganz speziell für die Migräneprophylaxe entwickelt wurde. Bevor ich weiter darauf eingehe, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, auf der rechten Seite Frau Dr. Monika Maier-Peuschel und Frau Dr. Miriam Koch aus der Medizin und auf meiner linken Seite Herr Dr. Wasmuth für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Andreas Kress, ich leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wie gesagt, Erenumab ist der erste Wirkstoff, der gezielt für die Migräneprophylaxe entwickelt wurde. Bei Behandlung der Migräne kommt es bei Behandlung mit den herkömmlichen Medikamenten sehr häufig zu Therapieabbrüchen. Eine abgebrochene Therapie kann naturgemäß nicht wirken. Bei Erenumab ist dagegen ein Abbruch der Behandlung eher eine Ausnahme. Erenumab ist ein vollständig humaner Antikörper. Es bindet an den CGRP-Rezeptor, und dieser Rezeptor hat eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Migräne. Genau damit setzt Erenumab gezielt an dem ursächlichen Fak-

tor der Migräne an. Es ist gut verträglich – wie gesagt, es führt zu wenig Abbrüchen – und ist damit aus unserer Sicht ein Durchbruch in der Migränetherapie.

Die EMA hat Erenumab 2018 mit dem Handelsnamen Aimovig für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Der G-BA hat in diesem Anwendungsgebiet drei Patientengruppen identifiziert. Für die Patientengruppen I und II liegen derzeit keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Hier sind generische Therapien wie zum Beispiel ältere Betablocker die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppen I und II umfassen circa 99 Prozent der Zulassungspopulation von Erenumab. Die schwer betroffenen Patienten der Gruppe III, für die das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen hat, umfassen dagegen nur knapp 1 Prozent der zugelassenen Patientenpopulation. Wir haben es hier also mit einer seltenen Extremverteilung der Patientenpopulation einerseits sowie sehr günstigen Generika als zweckmäßiger Vergleichstherapie andererseits zu tun. Deshalb sollte es vorübergehend einen Verordnungsausschluss für die Patientengruppen I und II geben. Dieser Verordnungsausschluss ist aus unserer Sicht solange sinnvoll, bis die entsprechende Evidenz vorliegt. Die hierfür erforderliche Studie wurden mit dem G-BA abgestimmt, und kürzlich wurde der erste Patient in diese Studie eingeschlossen.

Uns ist wichtig, dass schon jetzt nur die schwer betroffenen Patienten mit Erenumab behandelt werden. Deshalb haben wir schon seit Markteinführung im November 2018 kommuniziert, dass Erenumab ausschließlich bei Patienten der Population III angewendet werden solle.

Jetzt möchte ich genau auf diese Patientengruppe III eingehen. Es handelt sich hier um einen klar definierten Anteil der Patienten des Anwendungsgebiets. Diese stark betroffenen Patienten lassen sich gut von den Migränepatienten der Gruppen I und II abgrenzen, nämlich durch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss konkret benannten Medikamente, die im Vorfeld der Behandlung zu berücksichtigen sind. Wir sprechen bei Gruppe III über Patienten, die im Schnitt zwei Tage pro Woche unter Migräne leiden sowie eine lange und schwierige Krankheitsgeschichte hinter sich haben. Das heißt, bei diesen Patienten sind bereits mehrere Prophylaxetherapien mit herkömmlichen Medikamenten gescheitert. Genau für diese Patientenpopulation haben wir in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss die LIBERTY-Studie durchgeführt und die Daten in diesem Dossier hier vorgelegt. Hierbei konnten wir für Erenumab gegenüber Best Supportive Care einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen. Diesen beträchtlichen Zusatznutzen hat das IQWiG auch bestätigt. Ausschlaggebend hierfür waren folgende positive Effekte: Mehr Patienten erfahren eine Halbierung ihrer monatlichen Migränetage, mehr Patienten können ihren Alltag besser bewältigen, und mehr Patienten sind arbeitsfähig. Zudem ist Erenumab sehr gut verträglich, und zwar auf Placebo-Niveau.

Zwei Punkte aus den IQWiG-Bewertungen möchte ich gerne noch konkret ansprechen, erstens die Frage nach dem Verzerrungspotenzial und zweitens das Thema Lebensqualität. Beim Verzerrungspotenzial geht es um die Migränetage, die mit dem elektronischen Tagebuch erfasst wurden. Wie vom IQWiG angeregt, haben wir die Anzahl der vollständigen Patienteneinträge analysiert, und im Ergebnis hat sich bei fast 90 Prozent aller Patienten eine Dokumentationsstreue von 90 Prozent gezeigt. Das ist ein niedriges Verzerrungspotenzial, und daraus ergibt sich auch für den Endpunkt „Reduktion der monatlichen Migränetage um mindestens 50 Prozent“ ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Der zweite Punkt betrifft das Thema Lebensqualität. Wir haben die Lebensqualität in der LIBERTY-Studie mit dem HIT-6-Fragebogen gemessen. Das IQWiG ordnet den Fragebogen der Morbidität zu. Der HIT-6 war zuvor Thema in zwei Beratungsgesprächen. Wir sind mit unserem Vorgehen dem Gemeinsamen Bundesausschuss gefolgt, der in den Beratungen den HIT-6 als Instrument der gesund-

heitsbezogenen Lebensqualität klassifiziert hat. Wir sehen deshalb für Erenumab auch einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität.

Das heißt zusammenfassend: Erstens haben wir es hier mit einem absoluten Ausnahmefall in Bezug auf Verteilung der Patientenpopulation und Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu tun. Dies führt zu folgenden Konsequenzen: Für die Patientengruppen I und II sollte es bis zum Vorliegen geeigneter Evidenz einen vorübergehenden Verordnungsausschluss geben; wie erwähnt, läuft die Studie momentan. Zweitens gibt es für Patientengruppe III in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir sehen diesen auch bei der Lebensqualität. – Danke schön. Wir stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kress, für diese Einführung. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Frau Biester und dann Herr Hälbig.

Frau Biester: Vielen Dank für die Einführung. Ich möchte direkt auf den Punkt zum HIT-6 zu sprechen kommen. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben und begründet, warum wir diesen Fragebogen bei der Morbidität sehen und nicht bei der Lebensqualität. Die Begründung war, dass es Literatur gibt, die zeigt, dass diesem Instrument eine Dimension zugrunde liegt und nicht mehrere, was man für die Lebensqualität ja erwarten würde, zumindest die psychische, die soziale und die physische Dimension. In manchen Stellungnahmen wurde diesem Vorgehen der methodischen Entscheidung zwar zugestimmt, allerdings dann das Instrument trotzdem der Lebensqualität zugeordnet. Deswegen würde ich da gerne nachfragen, wie dieser Rückschluss zustande kam, dieses Instrument, wenn man eigentlich der Methodik folgt, dass es nicht Lebensqualität misst, dann doch der Lebensqualität zuzuordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben uns mit dem Thema ausführlich beschäftigt und auch für die Beratung mit dem G-BA ausführlich dargelegt, wie die Validierung vorliegt; so wurden wir beraten, und so haben wir es einfach im Dossier umgesetzt. Daher kam dieses Thema, und auch im Beratungsgespräch stand der Aspekt Validierung ja schon zur Debatte. Es bestand da Einigkeit, dass es der Lebensqualität zugeordnet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich richte meine Frage auch noch konkret an diejenigen Stellungnehmenden, die dem eigentlich methodisch zugestimmt haben. Wenn ich mich recht erinnere, waren das Frau Dr. Gendolla und Herr Professor Evers. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Reuter. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Wir von der EHF haben der Methodik nicht zugestimmt, sondern haben die Entscheidung zwar begrüßt, ordnen aber den HIT-6 nach den Guidelines, nach unseren eigenen Richtlinien der International Headache Society, die sie sich oder auch für die pharmazeutischen Hersteller zur Frage der Durchführung von klinischen Studien herausgegeben hat, nach eingehender Beratung und nach einer Expertise der Lebensqualität zu. Deshalb haben wir, Herr Katsarava und ich, uns für die Europäische Headache Federation auch so geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Vielleicht noch eine konkrete Frage, weil Sie diese Guidelines gerade genannt haben: Ich kann das daraus nicht so herauslesen; denn es wird dort gesagt, zum Beispiel in der Arbeit von Tfelt-Hansen, dass manche Instrumente den Global Impact adressieren, und dafür wird dann der HIT als Beispiel genannt, „... while others are best described as quality-of-life measures“, und dann werden andere genannt, nicht der HIT-6.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die jüngsten Guidelines der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft sind von Cristina Tassorelli publiziert. Sie listen ganz klar zunächst Lebensqualität und unter Lebensqualität verschiedene Fragebögen auf, darunter den HIT-6. Die Publikation in Bezug auf Tfelt-Hansen, auf die Sie sich beziehen, ist wahrscheinlich etwas älter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich würde gern eine Frage zum Stellenwert von Erenumab eben in dieser Endstrecke der Behandlung für schwierig zu behandelnde Patienten stellen. Im aktuellen Verfahren haben wir es ja mit einer Gruppe von Patienten zu tun, die – so definiert der G-BA dies ja – auf keinen der verfügbaren Stoffe angesprochen haben. Entsprechend wird dann BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die klinische Studiensituation wird dann weiter ergänzt, dass die Patienten mit mindestens zwei Wirkstoffen vorbehandelt sein müssen. Dies trifft ja auch auf die Patienten aus der LIBERTY-Studie zu, die wir hier zu bewerten haben.

Ich möchte aber trotzdem noch einmal einen Schritt zurücktreten und die Frage stellen, inwieweit diese Population tatsächlich diejenige Population abbildet, die vom G-BA letztlich insofern als Last Line bestimmt wurde, als keine weiteren Therapieoptionen bestehen. Dazu würde ich gerne folgende Frage an die klinisch Tätigen und insbesondere an die AkdÄ adressieren: Wie wird im Alltag behandelt? Was passiert, wenn ein, zwei, drei, vier oder fünf Therapieversuche frustriert verlaufen? An welcher Stelle hört man auf zu behandeln? Wann würde man sagen, dass BSC, nämlich nicht-pharmakologische Therapieoptionen, tatsächlich dann alleinig zur Anwendung kommen? Wie gehen Sie praktisch vor? Wie bildet sich die Versorgungsrealität – so kann man es ja auch weit formulieren – angesichts der Charakterisierung der Patientenpopulation, mit der wir es hier zu tun haben, tatsächlich ab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da fangen wir mit Herrn Professor Lempert an; dann kommt Herr Gaul.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): De facto würde man nicht schon nach zwei Medikamenten sagen, der Patient sei therapieresistent und da komme Best Supportive Care ins Spiel. Ursprünglich hatte der G-BA ja auch für Fragestellung 3 vier bis sechs Vorbehandlungen vorgesehen – das war dann offenbar durch einen späteren Nachklärungsprozess auf zwei reduziert worden –, mit der Auflage, dass andere Therapien erwogen werden müssen. Es gibt tatsächlich Patienten, hinsichtlich derer man von vornherein sagt, sie wolle man wegen befürchteter Nebenwirkungen nicht mit Amitriptylin oder Topiramaten behandeln. Aber es trifft nicht ganz die Behandlungsrealität, dass man nach zweien im Schnitt schon sagt: Hier ist das ausgereizt, und wir gehen auf Best Supportive Care über. Deshalb würde ich auch sagen, dass die Gruppe der LIBERTY-Studie eben nicht die ganz Austherapierten waren, die nur das letzte Prozent ausgemacht haben. Vielmehr geht das schon in einen breiteren Bereich der Migränepopulation hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gaul und dann Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis) Herr Hälbig, Sie sprechen ja die wichtige Fragestellung an, ob die Studie, die wir vorgelegt haben, die LIBERTY-Studie, tatsächlich auch die Fragestellung 3 trifft. Meines Erachtens muss man dazu zweierlei wissen: Zum einen haben wir die Studie sehr eng mit dem G-BA abgestimmt. Es fanden mehrere Beratungen dazu statt, in deren Rahmen genau die hier anstehende Frage diskutiert wurde.

Zum anderen geht es aber auch um die Frage: Um welche Patienten geht es hier? Das sind Patienten – Sie haben es selbst gesagt –, die schwer behandelbar, schwer betroffen sind und die außerdem – jetzt am Beispiel der LIBERTY-Studie – im Schnitt schon 25 Jahre Migräne haben. Es sind also Patienten, die schon sehr lange verschiedene Behandlungen durchlaufen haben.

Hier sehen wir eben die Studie, die in den Einschlusskriterien – darauf kann Frau Maier-Peuschel vielleicht gleich noch einmal im Detail eingehen – mindestens drei Therapien vorsieht, die entweder abgebrochen wurden, nicht vertragen wurden oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind. Für diese Patienten, die einen sehr langen Leidensweg haben, die einen sehr hohen Leidensdruck haben, weil sie andere Dinge schon ausprobiert haben, ist die Studie genau die richtige Abbildung, um hier die Fragestellung 3 zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla, dann Herr Reuter und anschließend Herr Carl und Herr Rodewyk.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Um Ihre Frage aufzunehmen: Ich betreue in Essen eine große Population von Migräne- und Kopfschmerzpatienten. Bei uns ist Best Supportive Care im Prinzip immer das, was mitläuft, eben Schulung über nicht medikamentöse Maßnahmen, Sport, Entspannung. Es gibt im klinischen Alltag eigentlich nie die Situation, dass man gemeinsam mit dem Patienten entscheidet: Wir hören jetzt mit einer Medikation auf. Vielmehr versucht man immer, in irgendeiner Form eine Prophylaxe zu finden, die diesen Patienten hilft.

Wir haben nach Zulassung von Erenumab begonnen, Patienten einzustellen, die im Prinzip diese Kriterien erfüllen, eben Nichtansprechen oder Kontraindikationen auf mindestens vier orale Prophylaxen, auch aus diesen Gruppen. Wir haben bis Mittwoch 137 Patienten eingeschlossen und das Gros aller Patienten auf 70 mg zu behandeln begonnen. Wir haben vier Patienten, bei denen wir ganz klar sagen, dass es sich um Nichtansprechen handelt, und wir haben bei fünf Patienten festgestellt, dass die Nebenwirkungen die Patienten zwar stören, sie die Medikation aber weiterführen. Das heißt, es gibt eine kleine Population von Patienten, die wirklich mit diesen konventionellen Prophylaxen gescheitert sind und für die diese Therapie eine gute Option darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Reuter, dann Herr Gaul, danach habe ich Herrn Rodewyk und Herrn Carl.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich weise darauf hin, dass es in der Studie – ich bin ja einer ihrer Autoren – auch wichtig war, dass die Patienten hierfür einen ausreichenden Zeitraum und eine ausreichende Dosis hatten. Sie dürfen Folgendes nicht vergessen: In der Population waren natürlich auch Patienten, die zwar diese Treatment Failures hatten, aber dazu vielleicht noch für sechs Wochen 45 mg Beta-Blocker ausprobiert haben, und dies ist nicht als Einschlusskriterium gewertet worden. Sie haben eine ganze Reihe dieser Patienten, sodass die Population eigentlich kränker war, als sie in der LIBERTY-Studie dargestellt wird. Ich glaube, das ist noch einmal wichtig zu wissen, weil die Ein- und Ausschlusskriterien eben sehr historisch bedingt, also sehr eng gefasst waren; zudem kamen alle Patienten aus spezialisierten Kopfschmerzzentren. Es waren keine Hausärzte, keine Rekrutierungsorganisationen beteiligt, sodass die Population eine wirklich kranke war.

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

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Auch ich denke, dass die Studie die Population gut abbildet und dass wir viele Patienten hatten, die bereits zahlreiche Prophylaxen probiert hatten. Ich würde Frau Gendolla darin zustimmen, dass wir natürlich Patienten haben, die zum Beispiel Amitriptylin oder Beta-Blocker weiterhin nehmen, auch wenn das die Response-Kriterien von 50 Prozent oder so nicht erfüllt, weil es das Beste ist, was ihnen zur Verfügung steht, und dass wir froh sind, für diese Patienten eine weitere Option zu haben. Die ersten Erfahrungen aus der klinischen Anwendung, bei denen wir uns auf die Einstellung solcher Patienten beschränken, spiegeln das auch wider: Das ist für diese Patienten noch einmal eine Chance, etwas zu probieren und trotzdem einen Effekt zu haben. Die Wirksamkeitserwartung ist bei dieser Patientenpopulation sehr gering, weil sie die Einnahme von Topiramat wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben und zwei, drei andere Substanzen nicht gewirkt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Maier-Peuschel, bitte.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ich will noch ganz kurz Bezug auf das nehmen, was Herr Dr. Wasmuth vorhin erwähnt hat, oder ich möchte aufklären, woher die Annahme kommt, dass in der LIBERTY-Studie Patienten mit zwei bis vier Treatment Failures eingeschlossen worden sind: Das ist ja im Titel der Studie so genannt. Es handelt sich hierbei auch um Patienten, die tatsächlich diese Medikamente eingenommen haben. Der G-BA hat bei der Formulierung der Kriterien für diese Patienten ja auch noch die Kontraindikation eingeschlossen. Wir sind hier in den Einschlusskriterien ganz dezidiert auch auf die Kriterien des G-BA eingegangen, sodass an dieser Studie nur Patienten teilnehmen durften, für die drei Optionen aus dem Bereich der zVT, die uns der G-BA genannt hat, fehlgeschlagen haben oder für diese Patienten nicht infrage kommen.

Zusätzlich muss man wissen, dass zum Zeitpunkt der Protokollerstellung der LIBERTY nur vier Therapieoptionen möglich waren und sich viele dieser Therapieoptionen auch untereinander ausschließen. Das heißt, ein Patient, der für Topiramat geeignet ist, weil er möglicherweise übergewichtig ist, ist nicht gleichzeitig für Flunarizin geeignet, weil Flunarizin eher eine Gewichtserhöhung mit sich bringen würde. Das heißt, das sind zwei Medikamente, die sich ausschließen, sodass hier gar nicht vier Optionen wirklich infrage kommen, weswegen drei volle Optionen hierbei als Einschlusskriterium als geeignet gesehen werden können, sodass diese Population tatsächlich diejenige ist, die therapierefraktär ist und aus dem Grund auch genügt, um die Fragestellung 3 zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk und dann Herr Carl.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe erstens eine Frage zur Valproinsäure: Wie ist der Stellenwert der Valproinsäure wirklich? Ich denke, guten Gewissens tut man sich schwer, dies Migränepatienten zu geben.

Die zweite Frage: Die Fachinformation sagt, nach drei Monaten würden sich die Responder herauskristallisieren, und man sollte nach drei Monaten, wenn es denn nicht anschlägt, überlegen, ob man weitermacht oder nicht. Die Studie ist mit 140 mg gelaufen. Frau Gendolla sagte gerade, die meisten fangen mit 70 mg an. Gehen Sie dann nach drei Monaten auf 140 mg? Wie läuft das?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Machen wir eins nach dem anderen. Valproat ist eine schwierige Substanz, weil die Haupterkrankungsbelastung bei Frauen zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr liegt, und da ist Valproat keine super Option zur Prophylaxe. Das nächste Problem, das wir haben, besteht darin, dass Valproat dann zum Tragen kommt, wenn alle anderen Prophylaxen fehlgeschlagen sind. Wir halten es aus klinischer Sicht für wenig sinnvoll, Valproat für Migränepatienten

einzusetzen, eben aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen, aber auch aufgrund der Nebenwirkungen wie Tremor oder Gewichtszunahme. Daher gibt es in Deutschland keinen großen Stellenwert für Valproat. – Was war noch mal die zweite Frage, Herr Rodewyk?

Herr Dr. Rodewyk: Die Frage bezog sich darauf, wie Sie vorgehen: Sie fangen mit 70 mg an und steigern dann auf 140 mg?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Bei uns in der Praxis haben wir uns an die Fachinformation gehalten und einfach stur mit 70 mg begonnen, und bei Nichtansprechen nach zwei Monaten haben wir im dritten Monat auf 140 mg eskaliert. Wir haben das aus zwei Gründen getan, zum einen, weil es eine Substanz ist, die ich bis jetzt nur aus klinischen Studien kenne und hinsichtlich derer ich erst mal im Praktischen ein bisschen Erfahrung bekommen wollte, was Wirkungen und Nebenwirkungen angeht, zum anderen aber auch, weil es die Fachinfo so sagt.

Nebenwirkungen sind in beiden Gruppen nie aufgetreten, bis auf Obstipation, also eigentlich nichts, was Patienten zum Abbruch bringt. Es zeigte sich ein schneller Wirkeintritt bei einer Gruppe von Patienten, ich würde sagen, bei der Hälfte aller Patienten, was ich klinisch aber dem Umstand zuschreibe, dass ich Patienten betreue, die aus ganz Deutschland stammen, die echt schwer betroffen sind und die wirklich eine äußerst schwere Leidensgeschichte hinter sich haben, also keine Erwartungshaltung mehr haben und somit wirklich schwierig zu behandeln sind. Wir haben es, ehrlich gesagt, mit dem Einstellen auch nie so adressiert, dass wir gesagt haben: Wir erwarten hier einen sehr schnellen Wirkungseintritt innerhalb von ein bis zwei Wochen. Vielmehr sind das chronisch kranke Menschen, die eine gewisse Zeit brauchen werden, bis sie wirklich ansprechen. Wir haben uns aber auch so verständigt, dass wir die Therapie stoppen, wenn nach drei Monaten keine Frequenzreduktion von mindestens 50 Prozent da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich stimme Frau Gendolla weitgehend zu. Primär ist es natürlich so, dass in allen Studien gezeigt wird, dass 140 mg in der Subgruppenanalyse deutlich besser als 70 mg waren, insbesondere für Behandlungsversager. Letztendlich ist die Realität ja folgende: Sie fangen mit 70 mg an; wir machen das auch so, aber nur aus Konsensus unter den ärztlichen Kollegen, weil es ein neues Medikament ist. Es gibt kein inhaltliches Argument. Sie behandeln acht Wochen; dann kommt ihr Patient und sagt: Ich bin besser, aber nicht gut genug. Also erhöhen Sie. Und wenn der Patient sagt, ich bin nicht gut genug, oder sagt, ich habe keine gute Wirkung, dann erhöhen Sie auch auf 140 mg. Im Prinzip ist es fast immanent: Außer bei Super-Respondern, die es doch in ganz kleiner Zahl gibt – eine Gruppe kleiner als 10 Prozent –, wird man früher oder später bei 140 mg landen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Lempert, dann Herr Carl und Frau Schütt.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir von der AkdÄ haben keine belastbaren Zahlen gefunden, dass die 140-mg-Dosis wirksamer ist als die 70-mg-Dosis, auch in den anderen Studien nicht. Da ist es eher so, wenn man die Grafiken sieht, dass sich die numerischen Unterschiede zu Beginn der Behandlung über einige Monate angleichen, und da es hier um erhebliche Kosten geht – das ist bei der 140-mg-Dosis gegenüber der 70-mg-Dosis ein Unterschied von 7.000 Euro pro Jahr und Patient –, denken wir schon, dass es gut begründet sein müsste, wenn man hier mit 140 mg antritt, und so ist ja die LIBERTY-Studie angelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ich möchte gerne noch kurz etwas zu den Kosten sagen. Die erhöhten Kosten, die jetzt doppelten Kosten für die 140 mg, sind derzeit technisch bedingt, weil es im Moment nur die 70-mg-Darreichungsform gibt. Im Sommer wird es eine 140-mg-Injektion geben, und insofern wird dieses Kostenargument dann kein Thema mehr sein. Damit wird es dann eine Preisgleichheit zwischen den 70 mg und den 140 mg geben. – Aber vielleicht kann ich noch etwas zu den 140 mg aus medizinischer Sicht sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Wir sprechen hier von der Zulassung. In Deutschland ist das PEI als nationale Zulassungsbehörde auch für die Interpretation zuständig, und wir alle hier im Saal kennen die Fachinformation, die bei Aimovig tatsächlich etwas vage ist. Das PEI hat sich hier eindeutig geäußert und gesagt, dass für diejenigen Patienten, wie wir sie in der LIBERTY vorliegen haben – Patienten, die schon viel ausprobiert haben, viele frustrane Therapien, die bereits lange an Migräne leiden –, 140 mg die adäquate Dosis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl und dann Frau Schütt.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen, und zwar an die Kliniker und an den Hersteller. Frage eins: Gibt es Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen immunbedeutenden, auf den Körper einwirkenden Substanzen? Wenn dies nicht der Fall ist, würden Sie dann jemandem, der wegen einer rheumatoïden Arthritis oder einer entzündlichen Darmerkrankung eine solche Substanz bekommt, Erenumab geben?

Frage zwei. Gibt es Subgruppen, bei denen Sie festgestellt haben, dass sie besonders gut oder besonders schlecht auf Erenumab reagieren, beispielsweise Patienten mit Cluster-Migräne oder Migräne mit Aura oder Patientinnen mit menstrueller Migräne?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Zu Frage eins: Die Population, von der Sie sprechen, Patienten mit Komedikation mit immunmodulatorischen Substanzen, waren in keiner Studie untersucht. Unser allgemeiner Ansatz ist, sehr vorsichtig, sehr zurückhaltend damit umzugehen und keine duale Therapie mit zwei Antikörpern oder aus immunmodulatorischer Therapie und Erenumab zu empfehlen, alleine deshalb, weil es momentan keine Datenbasis gibt.

Zu Frage zwei: Können wir Prädiktoren herausfinden, die besagen, dass bestimmte Patienten besonders gut reagieren? Das kann ich nach den mir bekannten Daten und auch nach meiner klinischen Erfahrung – wir haben bis jetzt an der Charité ebenfalls knapp 75 Patienten behandelt – nicht vorher-sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nun habe ich Frau Schütt, Frau Teupen, Frau Biester und jetzt Frau Müller sowie dann noch Herrn Heckemann. – Bitte schön, Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch eine Frage zum Krankheitsbild. Das Anwendungsgebiet von Erenumab bezieht ja die episodische und die chronische Migräne ein. Uns liegen jetzt Daten zur episodischen Migräne der Patientengruppe III vor. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie sehen Sie das Ansprechen auf Prophylaktika bei Patienten mit episodischer Migräne und bei Patienten mit chronischer Migräne? Gibt es da unterschiedliches Ansprechen? Gibt es eine Rationale, die anneh-

men lässt, dass den beiden Arten auch unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen? Dazu hörte ich jetzt gerne von den Klinikern eine Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Das ist eine schwierige Frage. Prinzipiell sehen wir in der Klinik erst einmal eine Kontinuität des Krankheitsbildes. Die Patienten wechseln ja auch von diesem hochfrequent episodischen zum chronischen Bereich und ebenso wieder zurück. Es ist keine Erkrankung, die automatisch in der Chronifizierung endet.

Zum präferenziellen Einsatz von Prophylaxen würde ich nach eigener klinischer Einschätzung und auch nach den Daten erwarten, dass ein Beta-Blocker bei einer chronischen Migräne nicht viel bringt. Das Botulinumtoxin hat in der episodischen Migräne keine Wirkung und ja auch nur die eingeschränkte Zulassung für die chronische Migräne. Amitriptylin und Topiramate sind diejenigen Substanzen, die wahrscheinlich in beiden Populationen am besten wirken.

Die Unterscheidung zwischen der chronischen und der episodischen Migräne in der Klassifikation ist ja noch nicht so alt. Was man aber sieht, ist der Fakt, dass es zum sprunghaften Anstieg der psychischen Komorbidität und auch der gesundheitsökonomischen Folgen kommt. Aber vor allen Dingen im klinischen Alltag relevant ist die psychische Komorbidität; dies schränkt die Behandlung für die chronischen Patienten weiter ein, weil zum Beispiel Topiramate möglicherweise gut wirksam, aber aufgrund der Komorbidität kontraindiziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wasmuth ergänzend.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich möchte dazu noch ergänzen. Typischerweise, wenn man der Frage nachgeht, ob unterschiedliche Patientengruppen unterschiedlich respondieren – hier jetzt die Ausprägung chronische und episodische Migräne –, geht man dem ja typischerweise mit einem Interaktionstest nach. Es befindet sich auch einer in dem Dossier, der zwischen weniger und mehr Migränetagen unterscheidet. Hierbei sieht man eben am Interaktionstest keinen signifikanten Effekt, sodass man diesbezüglich keinen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Frau Biester? – Dann dazwischen dazu.

Frau Biester: Vielleicht nur dies: Es gibt keine Subgruppenanalyse, die subchronische Migräne versus episodische Migräne untersucht, weil die Patienten mit chronischer Migräne oder mit dieser Definition ja gar nicht in der Studie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Um das kurz zu ergänzen: Wir sind ja hier in diesem Übergangsbereich zwischen episodischer und chronischer Migräne. Korrekt, das formale Kriterium war nicht episodisch/chronisch, sondern es waren tatsächlich die Migränetage, die aber wiederum bei der Definition von episodisch/chronisch eine Rolle spielen. Man hat sich hier vier bis sieben bzw. acht bis eben mehr Migränetage angeguckt und sieht dort eben bei den Endpunkten keine entsprechende signifikante Interaktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt dazu? – Ja, dann Frau Schütt. Sie auch dazu, Herr Hälbig? – Sie haben eine Nachfrage. Also machen wir danach in der Rednerliste weiter.

Herr PD Dr. Hälbig: Letztlich haben wir keine Daten zu diesen Patienten, und deshalb stelle ich die Frage, inwieweit die Annahme plausibel ist, dass wir diesen Effekt, den wir hier beobachten, übertragen können. Da können wir im Moment nur spekulieren. Aber aus Ihren Ausführungen entnehme ich, dass es durchaus Unterschiede des Ansprechens auf Migräneprophylaktika in den unterschiedlichen Krankheitsausprägungen der Migräne gibt.

Noch einmal die Frage: Gibt es pathophysiologische Erwägungen? Gibt es zum Beispiel irgendwelche Daten darüber hinaus, die uns annehmen lassen sollten, dass der Effekt, den wir hier für Erenumab bei der episodischen Migräne sehen, auch für die chronische Migräne anzunehmen ist? Wir haben diese Daten nicht. Trotz dieses Überlappungsbereiches, den wir auch in den Daten nachvollziehen können, und trotz der Tatsache, dass es bei den episodischen ja schon in Richtung chronisch geht, haben wir tatsächlich formal und auch inhaltlich größtenteils keine Daten für diese Population der chronischen Migräne. Vielleicht könnten Sie dazu doch noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Das ist richtig. Auf der anderen Seite ist Folgendes zu bedenken: Für die chronische Migräne gilt das Kriterium von mehr als acht Migränetagen pro Monat. Wir sind hier bei durchschnittlich neun Migränetagen. Also ist es hinsichtlich der Migränetage eine schwierig zu behandelnde Population, die in die Chronizität hineinreicht.

Das Zweite ist: Es gibt ja keinen harten Cutoff. Wir wissen ja pathophysiologisch, dass es ein Kontinuum gibt und dass besonders diejenigen Patienten, die hochfrequent episodisch sind, ein hohes Risiko haben, Chroniker zu werden. Von daher muss man sagen: Diese 15 Tage waren rein arbiträr, und wir sehen eine Änderung im Bereich irgendwie von neun bis 14 Tagen hinsichtlich Chronizität. Deshalb denke ich, dass die Untersuchungsergebnisse auch auf die chronische Migränepopulation zu verallgemeinern wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel. – Sie haben sich dazu eben abgemeldet.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Jetzt habe ich tatsächlich der Darlegung von Professor Reuter nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann gehen wir jetzt weiter in der Rednerliste. Frau Teupen, dann noch mal Frau Biester, anschließend Frau Müller und Herr Heckemann; sie habe ich jetzt noch.

Frau Teupen: Noch mal kurz zurück zu dem Thema Lebensqualität. Es wurde am Anfang kurz angerissen, ist uns aber auch sehr wichtig. Der HIT-6 wurde schon angesprochen. Vielleicht gibt es vom pharmazeutischen Unternehmer oder auch von der AkdÄ nochmals ein paar Erklärungen für das doch große multidimensionale Konzept. Der HIT ist ja doch recht knapp, vergleichbar mit dem EQ-5D, so könnte man fast sagen. Vielleicht kann man noch ein paar Worte dazu sagen, warum dies aus Ihrer Sicht, also der Sicht von Unternehmer und AkdÄ, Lebensqualität misst. Das würde uns doch noch mal interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Der HIT-6, den wir in unseren Studien verwenden, leitet sich aus einem größeren Fragebogen ab. Der HIT-6 wurde demnach herunterkondensiert – so würde ich jetzt einmal so sagen –, um ihn in Studien für die Patienten besser anwendbar zu machen. Er leitet

sich aus einem Fragebogen ab, der initial mit 54 Domänen gespickt war, die auch die klassischen Domänen der Lebensqualität abfragen. Der HIT-6 ist damit der Konsens, um diese Domänen eben auf einen kleineren Fragebogen einzudampfen, der dann sowohl in den klinischen Studien als auch in der Klinik von den Ärzten verwendet werden kann und keinen allzu großen Zeitaufwand für den Patienten darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Die AkdÄ war auch noch angesprochen. – Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir hätten uns ebenfalls ein etwas umfassenderes Instrument gewünscht, aber in diesem Rahmen empfanden wir es als adäquat und auch angemessener, das der Lebensqualität zuzuordnen und nicht der Morbidität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich würde vor allen Dingen aufgrund der Praktikabilität für den HIT-6 plädieren. Der MIDAS, auch einer dieser Fragebögen, ist von den Patienten immer nur mit Erklärung auszufüllen, und auch die Interpretation ist schwierig. Der HIT-6 geht schnell, er ist sehr veränderungssensitiv. Wir setzen ihn in der Klinik bei Aufnahme und Entlassung ein und können damit gut Effekte erkennen. Er ist einfach alltagstauglich und hat sich in den klinischen Studien und im Alltag weitgehend durchgesetzt, als einfaches und schnelles Instrument, das auch in der Realität angewendet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht noch mal ganz kurz. Ich meine, die Länge ist ja nicht immer entscheidend dafür, das Richtige zu messen. Man findet in der Literatur aber eher, dass dieser Fragebogen Funktionalität und Produktivität misst, nicht aber Lebensqualität. Das war uns noch einmal wichtig. Ich glaube, die Antworten sind auch schon ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gendolla, bitte.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Ich könnte noch etwas aus der Praxis zurückmelden: Das ist aber das, was Patienten interessiert. Sie interessiert Funktionalität und Arbeitsfähigkeit enorm; denn unter deren Einschränkung leiden Migränepatienten. Der HIT-6 ist derjenige Fragebogen, den die meisten Praxen in Deutschland anwenden und mitlaufen lassen. Er ist also aus praktischer Sicht ein wunderbares Instrument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Biester, dann Frau Müller, Herrn Heckemann und Frau Schütt.

Frau Biester: Ich wollte direkt zu diesem Punkt noch etwas sagen und anschließend meine andere Frage stellen. Wir haben in unserer Dossierbewertung auch nicht infrage gestellt, dass das ein guter Fragebogen wäre. Er erfasst wichtige Dinge für den Patienten; das haben wir ebenfalls nicht infrage gestellt. Wir stellen infrage, dass er Lebensqualität misst; das ist der Punkt. Dass es ein praktikabler, guter Fragebogen ist, steht gar nicht zur Debatte.

Meine andere Frage schloss sich noch an das Thema episodische Migräne und chronische Migräne an und bezog sich darauf, ob man unterschiedliche Effekte erwarten würde. Da habe ich zu dem Ein-

satz von Botox eine Frage, die auch primär an die Kliniker geht: Würde man denn, wenn man Patienten mit Botox vorbehandelt hat oder nicht, da unterschiedliche Effekte erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Das kann ich wohl ganz gut beantworten. Wir haben ja Patienten, die mitunter für neun Monate oder zwölf Monate mit Botulinumtoxin behandelt worden sind, auf Erenumab umgestellt, weil sie eben die Kriterien des Nichtansprechens auf vier Prophylaxen erfüllen, und davon haben alle Patienten von der Umstellung profitiert. Die Antwort ist also: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Biester? – Bitte.

Frau Biester: Wie viele waren das?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): 20 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich möchte einschränkend dazu sagen: Es gibt ja keine Studie dazu, und das ist nicht spezifisch untersucht. Deshalb sind unsere Beobachtungen natürlich Einzelbeobachtungen aus einer Praxis. Das muss man meines Erachtens in dieser Hinsicht relativieren.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Ja, aber es gibt im Moment in Deutschland auch gar nicht mehr Informationen über diese sehr, sehr schwer zu behandelnde Patientenpopulation. Wer mit Botulinumtoxin behandelt wird, der wird ja in Deutschland erst dann behandelt, wenn er Nichtansprechen auf zwei Prophylaxen gehabt hat und wenn er die Diagnose chronische Migräne erfüllt, also mindestens acht Migränetage, 15 Kopfschmerztage, und in der Realität sind die Leute schwerer betroffen; die haben einfach 30 Tage pro Monat, wenn sie in das Botox-Programm kommen. Insofern nennen Sie einen wichtigen Punkt: Das wird unsere nächste spannende Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Das heißt, man weiß nicht, ob die Patienten, wenn sie mit Erenumab behandelt werden und vorher mit Botox oder eben nicht mit Botox behandelt wurden, unterschiedliche Effekte zeigen. Also, da kann man sich überhaupt nichts vorstellen?

(Frau Dr. Gendolla [DG Schmerzmedizin] und Herr Prof. Dr. Reuter [EHF]
schütteln den Kopf)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich protokolliere jetzt: Nein. – Es gab Kopfbewegungen von Frau Dr. Gendolla und auch von Herrn Reuter, glaube ich. Das werten wir jetzt als Nein.

(Heiterkeit)

– Ja, die Sitzungsleitung muss ja optimiert werden. – Jetzt Frau Müller, Herr Heckemann und Frau Schütt. – Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zu zwei schon diskutierten Komplexen noch eine Frage. Ich beginne mit der Übertragbarkeit auf die chronische Migräne, weil das gerade diskutiert wurde. Es wurde soeben vom GKV-Spitzenverband angesprochen, für die chronische Migräne lägen keine Daten vor, mit Einschränkung; es gibt ja hier eine Überschneidung im Anwendungsgebiet. Meine Frage an die Kliniker betrifft Folgendes: Meiner Kenntnis nach liegen überhaupt nur für Botox, das ja auch nur so zugelas-

sen ist, und für Topiramat Daten für eine Wirksamkeit in der Indikation chronische Migräne vor. Das heißt, wenn man sozusagen dieses Kriterium anlegen will, dann hätte man sehr wenige Optionen. Für all die anderen Optionen, die ja teilweise überhaupt Voraussetzung für die Anwendung von Botox beispielsweise sind, gibt es nicht wirklich einen Wirksamkeitsnachweis in dieser Indikation, sondern es wird genau das gemacht, was hier besprochen wurde: Es wird sozusagen von der Wirksamkeit bei der episodischen Migräne übertragen. Könnten Sie dazu etwas sagen? – Dann habe ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Das ist im Prinzip richtig. Für das Amitriptylin gibt es eine nachträgliche Auswertung einer älteren Studie. Das wurde 2011 publiziert, die Daten waren 20 Jahre alt, und man hat nachgeguckt, wer in den alten Amitriptylin-Studien auf Amitriptylin angesprochen hat. So hat man sich der Subgruppe derjenigen Patienten genähert, die danach, soweit das aus den Daten herauszuholen war, einer chronischen Migräne entsprächen. Da konnte man zeigen, dass Amitriptylin einen Effekt hat. Das deckt sich mit unseren Erfahrungen. Für das Metoprolol und die anderen Beta-Blocker sind die Daten schlecht oder nicht vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein; das war eigentlich die Frage, die ich hatte. Es wird also sonst, wenn man chronische Migräne mit diesen Wirkstoffen behandelt, auch sozusagen übertragen. – Das war die eine Frage.

Mit meiner anderen Frage kehre ich noch einmal zu denjenigen Therapieoptionen zurück, die bestehen, bevor man in diesem Anwendungsgebiet III ist, zur konkreten Situation für die Kliniker: Es handelt sich ja in der Regel oder überwiegend um Frauen im gebärfähigen Alter; das wurde ja hier schon gesagt. Es gibt ein gewisses Nebenwirkungsspektrum; gerade bei Beta-Blockern ist es ja bekannt. Jetzt ist meine Frage: Wie viele Patientinnen kennen Sie, die wirklich für all diese Optionen aus der Wirkstoffgruppe der Beta-Blocker, für Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin, das aber in Deutschland noch nicht so lange zugelassen ist, und gegebenenfalls für Valproinsäure – Botox lasse ich in diesem Fall einmal außen vor – infrage kommen, auch unter dem Aspekt, dass es eben bei Valproinsäure – es ist ja bekannt, dass es ein teratogenes Potenzial hat –, aber auch bei Topiramat dieses teratogene Potenzial gibt und es nach meiner Kenntnis in dieser Patientengruppe trotz der entsprechenden Vorschriften in der Fachinformation doch immer wieder zu ungeplanten Schwangerschaften kommt? Also, wie viele der Optionen kommen infrage, oder gibt es eine substanzielle Gruppe, für die ein Großteil oder alle dieser Optionen infrage kommen, auch vom Nebenwirkungsprofil her, oder ist das eher die Ausnahme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, Herr Lempert.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Dazu kann ich ganz kurz Stellung nehmen. Da wir überwiegend chronische, schwer betroffene Patienten behandeln, haben wir – ich denke, das ist bei den anderen ähnlich – natürlich jetzt nach Marktzulassung erst einmal die Gruppe derjenigen Patienten angefangen zu behandeln, die schwerstbetroffen sind und – dies gilt für meine Patienten – die alles durch hatten oder harte Kontraindikation für die anderen Substanzen hatten. Ich glaube, die Patienten, mit denen man angefangen hat, entsprechen diesen Auswahlkriterien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Man handhabt das ja pragmatisch. Oft sind es ja relative Kontraindikationen, sei es die Gewichtszunahme unter Flunarizin oder der Blutdruckabfall unter einem Beta-Blocker. Wenn man sieht, dass man in eine solche Falle steuert, dann wird man eher sehr vorsichtig und zurückhaltend, was die Zieldosis und was das Tempo der Aufdosierung angeht. Das heißt, das ist keine Alles-oder-Nichts-Entscheidung, sondern man bespricht mit dem Patienten: Wie hoch ist der Leidensdruck? Bist du dafür auch bereit, möglicherweise Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen oder einen Versuch zu machen und dann abzubrechen, wenn es relevante Nebenwirkungen gibt? – Insofern hat man in der Regel durchaus die Chance, drei oder vier Substanzen durchzuprobieren, auch wenn man sie nicht alle bis zur allgemeinen Maximaldosis ausreizt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla, dann Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Zum Thema Nebenwirkungen und Kontraindikationen noch eine kleine Ergänzung: Kontraindikationen sind ja zum Teil subjektiv. Subjektiv bestehende Angst vor einer Gewichtszunahme wäre, glaube ich, für keinen Arzt in Deutschland, der Migränepatienten behandelt, eine harte Kontraindikation. Vielmehr wäre das erst einmal die Frage der Beratung, sodass man sagt: Okay, das ist eine lange bestehende Substanz. Die gebe ich Ihnen, und ich gehe davon aus, die wird auch super helfen. Wenn etwas passiert, sind wir sofort in Kontakt. – Ich empfinde Nebenwirkungen im klinischen Alltag sogar als super, weil das ja zeigt, dass die Substanz überhaupt irgendetwas bewirkt. Wir wissen bei oralen Prophylaktika, dass sie auch erst nach vier bis sechs Wochen vernünftig funktionieren werden. Es ist klinisch ein super Zeichen, wenn jemand irgendetwas zurückmeldet, weil sich dann etwas bewegt. Die harten Kontraindikationen für Beta-Blocker, für Flunarizin, sind wirklich Depressionen und vielleicht Parkinson in der Vorgeschichte für Flunarizin, Kontraindikation ist fehlende Antikonzeption für Valproat und Topiramid, aber so richtig super harte – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ja, genau, darauf wollte ich noch einmal hinaus. Das teratogene Potenzial ist für Sie – – Sie verlassen sich darauf, dass das funktioniert?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Nein, nein, nein!

Frau Dr. Müller: Zur Depression habe ich auch noch mal eine Frage. Sie hat ja eine relativ hohe Prävalenz in der Bevölkerung. Wie häufig haben Sie diese Konstellation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gendolla und dann Herr Lempert.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Also, ich verlasse mich natürlich nicht darauf. Ich sage es einmal so: Ich versuche durchaus, auf ausreichende Kontrazeption hinzuweisen, bzw. entscheide mich einfach nie für Valproat in der Migräneprophylaxe. Ich habe in Vorbereitung für heute einmal durchgeguckt, wie bei uns die Zahlen sind. Komorbiditäten sind häufig – Depressionen und Migräne oder Angst und Migräne –, und sie nehmen wir in der Klinik oder in der Praxis so wahr.

Aber was mich jetzt überrascht hat, ist Folgendes: Man weiß ja nie: Was ist die eine Seite oder die andere Seite der Medaille? Ist jemand eher depressiv, oder ist jemand eher migränekrank? Was mich bei einigen Patienten überrascht hat, ist tatsächlich, dass sich durch eine vernünftige Prophylaxe, durch eine Reduktion der Attackenfrequenz, die Stimmung bzw. die Fähigkeit von Leuten verbessert, wieder planerisch an ihre Zukunft heranzugehen, den nächsten Monat zu planen. Was bei Migräne nicht so schlimm ist, sind diejenigen Tage, an denen man Attacken hat. Vielmehr ist das, was die

Leute bei Migräne wirklich beeinträchtigt, die Angst vor der kommenden Attacke. Das trägt manchmal das Mäntelchen Depression oder Angst; aber in Wirklichkeit haben sie einfach Angst vor einem Funktionsausfall.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das teratogene Risiko nehmen wir natürlich sehr ernst. Ich glaube, es ist hier Konsens, dass man dann, wenn ein solches Risiko besteht, extrem zurückhaltend ist und Valproat praktisch heraus ist. Es dauerte aber über 30 Jahre und brauchte umfangreiche Register, um das teratogene Risiko von Valproat richtig zu erkennen und einzuschätzen. Darüber, ob CGRP bzw. ein CGPR-Antagonist nicht möglicherweise auch teratogene Risiken hat, werden wir hier sicherlich auch noch reden müssen. Es gibt Hinweise dafür aus dem Tierversuch, und es braucht sicher ein sehr sorgfältiges Monitoring über eine längere Zeit: Nach unserer Einschätzung sollten möglichst alle Schwangerschaftsverläufe unter Erenumab überwacht und die Daten dazu zusammengetragen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Darf ich nochmals nach Topiramate fragen, danach, wie Sie mit dessen teratogenem Potenzial umgehen?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das ist ja nicht in gleicher Weise etabliert wie bei Valproinsäure; aber es ist natürlich auch eine Substanz, hinsichtlich derer man weiter sehr wachsam sein, Daten sammeln und sich als Arzt auch bewusst sein muss, welche Risiken man eingeht, eine Substanz, bei deren Verordnung man im Zweifelsfall mit dem Patienten selbstverständlich Klartext spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heckemann und dann Frau Schütt.

Herr Dr. Heckemann: Ich will noch einmal auf ein Thema zurückkommen, das ganz am Anfang angesprochen wurde. Der pU sagt, er stelle sich eigentlich vor, dass es einen Verordnungs Ausschluss für die ersten beiden Gruppen geben solle. – Sie haben es doch insofern in der Hand, als Sie ja doch – ich vermute einmal, dass das technisch möglich ist – Ihre Zulassung freiwillig einschränken könnten. Das wäre doch die viel sicherere Methode.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Es handelt sich ja um eine europäische Zulassung, und die Zulassung wird auf Basis der Studie erteilt, die im Vergleich zu Placebo oder Best Supportive Care durchgeführt wurde. Es gibt also durchaus Daten, aber eben nicht im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die hier gewählt wurde. Insofern ist eine Einschränkung auf eine andere Patientenpopulation im Zulassungsprozess nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch eine Frage bezüglich der Akutmedikation. Konnten Sie in Ihrer Studie zeigen, dass die Reduktion der Akutmedikation Vorteile für die Patienten brachte? Das sollte sich ja in der Nebenwirkung oder in der Lebensqualität äußern. Konnten Sie in diesen Endpunkten Vorteile für die Patienten sehen?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Was in dieser wie in allen anderen Studien nachgewiesen wurde, ist der Fakt, dass die Anzahl der eingenommenen Akutmedikation eins zu eins mit den Migränetagen zu-

rückgeht. Es gibt keine spezifische Auswertung für Triptan-Responder oder für Leute, die zum Beispiel Triptan nehmen, ob sich die Lebensqualität anders entwickelt als für die Gesamtpopulation. Von daher kann man sagen: Die Lebensqualitätsentwicklung oder Morbidität und alle anderen Parameter gehen eins zu eins mit der Gesamtpopulation einher und stellen auch eine klare Verbesserung dar. Aber es gibt keine Subgruppenauswertung; sie gibt es nur hinsichtlich der kardiovaskulären Nebenwirkungen, der gefühlten Nebenwirkungen, und sie sind alle nicht unterschiedlich zwischen der Triptan-Population zu der Population der Nicht-Triptan-Akutmedikation in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schütt, Nachfrage; dann Herr Ermisch.

Frau Dr. Schütt: Ich habe dann noch eine zweite Frage. Sie bezieht sich auf ein etwas anderes Gebiet. Im Dossier zeigen Sie die Reduktion der Anzahl der Migränetage pro Monat. Haben Sie auch Daten, wie sich die Migräne unter Erenumab entwickelt, abgesehen von der Anzahl der Tage? Wie sieht die Intensität der Anfälle aus, ändert sie sich? Kann sie schwerer werden, bleibt sie gleich? Wird sie eventuell anders?

Eine weitere Frage bezieht sich auf die Begleitsymptomatik der Migräne. Dazu haben Sie auch in den Zulassungsstudien Sachen wie Aura, Übelkeit etc. erhoben. Dazu liegt uns jetzt nichts vor. Was können Sie dazu sagen, wie sich diese Begleitsymptome unter Erenumab entwickeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Maier-Peuschel, bitte.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ganz kurz auf Ihre Frage, die sich eigentlich auf die klassischen Symptome bezieht, die von der Akutmedikation beeinflusst werden: Die Schmerzintensität des Anfalls und auch die Übelkeit wird ja meist durch Akutprophylaktika, zum Beispiel mit MCP, behandelt. Das ist nichts, was jetzt initial in den Bereich der Prophylaxe fiel; denn dadurch, dass sich die Zahl der Migränetage verringert, ergibt sich natürlich eine Reduktion der Begleitsymptomatik. Die Begleitsymptome an sich sind eher eine Domäne, die durch die Akutmedikation beeinflusst werden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Aus Ihrer Antwort schließe ich, dass die Intensität der Migräne von Erenumab nicht beeinflusst wird, dass es also gleich bleibt, oder dass Sie es nicht wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel und dann Herr Reuter.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Wir haben die Intensität auch über das Schmerztagbuch erhoben. Eine signifikante Beeinflussung durch Erenumab hat sich, abgesehen von der Reduktion der Over-all-Migräne, nicht ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Und wie ist es bei den Begleitsymptomaten? Das sind ja Sachen, die Sie auch in den Zulassungsstudien erhoben und ausgewertet haben. Was können Sie analog dazu sagen, wie sich das in der LIBERTY-Studie entwickelt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): In den Zulassungsstudien hatten wir dasselbe Tagebuch laufen wie in der LIBERTY-Studie; es wurden dieselben Domänen abgefragt. Das waren, wie Sie schon erwähnt haben, eben die Schmerzintensität, unterteilt in schwach, mittel und stark, sowie Übelkeit, Aura und Photo-/Phonophobie. Das alles wurde abgefragt. Über alle Studien hinweg hat sich gezeigt, dass es keinerlei Beeinflussung gab, weder in die eine noch in die andere Richtung, eben abgesehen davon, dass es insgesamt durch die Reduzierung der Migränetage weniger geworden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Reuter.

(Herr Prof. Dr. Reuter [EHF]: Nein!)

– Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Angesichts Ihrer Antworten komme ich doch nochmals darauf zurück, was Herr Heckemann angesprochen hat. Das klingt jetzt so, als würde die Zulassung mit der Studie vom Himmel fallen. Aber Sie haben ja gezielt diese breite Population angestrebt; Sie haben ja diese Studie so entworfen. Sie haben auch den Antrag auf genau das gestellt, was Sie mit den vier Migränetagen bekommen haben. Von daher ist schon interessant, dass Sie allein aufgrund der ökonomischen Erwägung sagen: Es ist halt blöd, und wir wissen selber, dass wir für die ersten größeren Populationen keinen Zusatznutzen zeigen können. Deswegen beantragen wir den erst gar nicht in unserem eigenen Dossier, und deswegen hätten wir es jetzt gern ausgeschlossen. – Das ist ja vom Ablauf her ein bisschen eigentümlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Wir haben ja in den Zulassungsstudien gezeigt, dass Erenumab bei den Patienten der gesamten zugelassenen Population wirksam ist. Der spezifische deutsche Zulassungs- oder Erstattungsprozess ist halt so, wie er ist, und da gibt es im Moment eben andere zweckmäßige Vergleichstherapien, als die EMA zum Beispiel für die Zulassungsstudien akzeptiert. Mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir, wie gesagt, eine Studie begonnen. Seitdem die zweckmäßige Vergleichstherapie geklärt war, sind wir also dabei, Daten zu generieren.

Insofern kann ich mich nur wiederholen: Aufgrund der sehr extremen Verteilung der Patientenpopulation erscheint es uns schwierig, hier durch eine Mischpreisbildung eine Lösung zu finden. Insofern ist das unser Vorschlag, wie man hier vorgehen könnte. In der Zwischenzeit sind wir dabei, Daten für diese Patientenpopulation I zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Wasmuth, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Um das noch zu ergänzen: Wir erheben gerade aktuell Daten für diese Population I, die dann den G-BA-Kriterien und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Man hat hier mal wieder ein Problem im Zulassungsverfahren gesehen, dass quasi bis zum Schluss der Zulassungstext unklar ist. Sprich, hätten wir die HERMES-Studie früher angefangen, so hätte sie garantiert nicht den Kriterien entsprochen, und dann hätten wir hier diskutiert, ob sie denn der Zulassung entspricht; denn wir hätten sie garantiert nicht nach diesem Label hier gemacht. Von daher tun wir unser Möglichstes, hierzu möglichst schnell Evidenz zu generieren. Das wird aber einfach noch einen Moment dauern.

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

Frau Bickel: Genau nach diesem Moment wollte ich jetzt fragen: Wie lange dauert es, bis diese Daten für die Patientenpopulation I da sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön; jetzt haben wir Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Die Studie ist jetzt am 22. Februar in Deutschland gestartet, und wir hoffen, dass sie entsprechend schnell rekrutiert. Dann sollten möglichst in einem Jahr – – Jetzt schaue ich meine Kollegen an: Spätestens im Jahr 2021 sollten uns die Daten vorliegen, sodass wir sie entsprechend einreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Nachfrage. Ist das jetzt eine für das AMNOG geplante Studie, weil Sie sagen, „in Deutschland gestartet“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel: Ja.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ja, das ist tatsächlich eine Studie, die wir ganz spezifisch passend zum AMNOG-Verfahren gestaltet haben, wobei wir uns hier auch ganz stark an den Vorgaben des G-BA orientiert, die Fachinformationen entsprechend berücksichtigt und natürlich auch im Vorfeld eine Beratung durch den G-BA angefragt und bekommen haben, sodass die Studie wirklich passend zugeschnitten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe nur eine formale Frage an den Hersteller: Was wurde Ihnen denn im Scientific Advice geraten? Ich frage dies, weil Sie sagen, Sie seien von dem, was die EMA produziert hat, überrascht gewesen. Dazu gibt es ja den Scientific Advice, damit man auch über die zweckmäßige Vergleichstherapie spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich kann jetzt nicht mit Sicherheit sagen, ob es bei der EMA einen Scientific Advice gab; das müssten unsere Zulassungskollegen sagen. Auf jeden Fall wurden von der EMA die Placebo-kontrollierten Studien tatsächlich akzeptiert. Es ist genau das Thema, dass diese Placebo-kontrollierten Studien für die Populationen I und II ja eben die Vergleichstherapie nicht treffen. Dies ist der Grund, warum wir die HERMES-Studie durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue nochmals in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. – Herr Kress, dann können Sie, wenn Sie möchten, eine kurze Zusammenfassung vortragen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ja, danke. – Wir haben mit Erenumab zum ersten Mal eine spezifische Migräneprophylaxe zur Verfügung. Sie ist bei Migränepatienten mit mehreren erfolglosen Therapien wirksam und sicher. Die Daten der LIBERTY-Studie lassen sich auf die episodische und chronische Migräne übertragen, und die LIBERTY-Studie bildet die Patientenpopulation der Gruppe III aus unserer Sicht ausreichend ab. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität für alle Patienten der Population III. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier in der letzten guten Stunde diskutiert worden ist, beraten. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr