

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Galcanezumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2019
von 13:00 Uhr bis 14:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Krämer
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Nicolay
Frau Dr. Röhrig

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

Frau Dr. Handrock
Frau Dr. Koch

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

Herr Dr. Fuxa
Herr Dr. von Hundt

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **TEVA GmbH**:

Frau Glanemann
Frau Schneller

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

Frau Dr. Bräutigam
Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DGS)**:

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

Nicht-medikamentöse Therapie, Teilpopulation C

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, seien Sie uns herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung in Bezug auf Galcanezumab zur Migräneprophylaxe. Wir haben eine ganze Vielzahl von Stellungnehmern in dieser Anhörung. Neben dem pharmazeutischen Unternehmer Lilly haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Uwe Reuter und Professor Zaza Katsarava von der European Headache Federation Stellung genommen, weiter die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, die DMKG, Frau Dr. Gendolla, Fachärztin für Neurologie und Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie, der GDS, dann Novartis Pharma, TEVA, Ratiopharm, Pharm-Allergen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine Damen und Herren, ich muss als Erstes die Anwesenheit feststellen. Da wir ein Wortprotokoll führen, ist das notwendig. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Dr. Krämer, Frau Professor Kretschmer, Frau Dr. Nicolay und Frau Dr. Röhrig da sein – jawohl, wunderbar –, dann von der AkdÄ Frau Dr. Bräutigam und Herr Professor Lempert – jawohl. Frau Dr. Gendolla von der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie habe ich auch schon gesehen. Anwesend sein sollten Herr Privatdozent Dr. Gaul von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und Herr Professor Reuter von der European Headache Federation – sie sind auch da, wunderbar –, außerdem von Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Koch – jawohl –, von Pharm-Allergen Herr Dr. Fuxa und Herr Dr. von Hundt – jawohl –, von Ratiopharm Herr Diessel und Frau Rath – jawohl – und schließlich Herr Glanemann und Frau Schneller von TEVA sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Habe ich irgendjemanden nicht erwähnt? – Wunderbar, dann sind wir auch vollzählig.

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich zwei Fragen vorweg für die Anhörung, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. Vor dem Hintergrund der potenziell langfristigen Anwendung würden wir gerne wissen: Sind vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant? Darüber hinaus interessiert uns: Sind direkt vergleichende Studien bei nicht bzw. kaum vorbehandelten Patienten, also Patientenpopulation A, in der Zukunft geplant?

An die klinischen Experten habe ich folgende Frage: In der Auswertung der Patientenpopulation C wurden ja nur Patienten berücksichtigt, bei denen in mindestens drei oder mehr als drei Therapien verschiedener Wirkstoffklassen versagt haben; sie waren grundsätzlich von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Deshalb meine konkrete Frage: Stellt die Studienpopulation denn so, wie sie ist, eine repräsentative Gruppe der Patienten dar, die für BSC, also Best Supportive Care, infrage kommen? Das würde ich gerne wissen.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Wer macht das? Frau Professor Kretschmer, nehme ich an. – Jawohl, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, noch einmal guten Tag! Lassen Sie mich schnell vorstellen, mit wem wir heute da sind, um Ihnen die Fragen zu beantworten. Zu meiner linken Seite ganz außen ist es Frau Nicolay, bei uns verantwortlich für die Statistik. Zu meiner anderen Seite ist es Frau Susanne Krämer. Sie macht bei uns die Schmerzen – das hört sich schlimm an; aber sie ist bei uns im Hause für Galcanezumab ver-

antwortlich. Auf der rechten Seite sitzt Frau Röhrig; sie hat das Dossier verantwortet. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Wir sind heute hier, um über Galcanezumab bei der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen zu sprechen. Dafür haben wir Ihnen drei randomisierte klinische Studien vorgelegt: zwei zur episodischen und eine zur chronischen Migräne. Die Daten sind wie immer von Lilly: Die Studie ist solide aufgesetzt worden, ausgewertet worden, durchgeführt worden, und die Daten zeigen durchweg gleiche Ergebnisse. Die Ergebnisse sind damit extrem robust.

Doch bevor ich jetzt direkt auf die Details zu den Studien eingehe, lassen Sie mich ein bisschen den Patienten beschreiben, um den es heute eigentlich geht. – Patienten, die für eine Migräneprophylaxe infrage kommen, haben häufige und wiederkehrende Migräne. Sie äußert sich in sehr schwerwiegenden Kopfschmerzen und Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit. Diese Symptome treten am Migränetag auf; aber auch an Tagen darum herum ist der Patient nicht frei von der Symptomatik. Es entstehen weitere Symptome wie Müdigkeit und Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, und es treten Stimmungsschwankungen auf. Das heißt, die Patienten sind nicht nur an dem Migränetag selber, sondern auch an den Tagen darum herum, also am Tag zuvor und am Tag danach, durch ihre Erkrankung belastet.

Wenn man sich dann noch vorstellt, dass diese Symptome, dieser Migränetag selber und die Symptome darum herum, nicht nur einmal im Monat entstehen, sondern bei episodischer Migräne an vier bis 14 Tagen im Monat und bei der chronischen Migräne an 15 Tagen oder mehr, so kann man sich vorstellen, dass die Patienten eine sehr deutliche Einschränkung in ihrem täglichen Leben haben, in der beruflichen Tätigkeit eingeschränkt sind und auch im Umgang mit Familie und Freunden – denken wir jetzt gerade an die Urlaubszeit – immer die Sorge haben, dass sie wegen der Migräne ausfallen; denn Migräne entsteht sehr häufig in der Entspannungsphase, entweder am Wochenende oder wenn man sich freut, dass man einen Tag frei hat, oder eben auch im Urlaub. Freude am Leben sieht für mich ein bisschen anders aus.

Eine Akutbehandlung ist für diese Patienten nicht ausreichend, um die starken Schmerzen und die Begleitsymptomatik auf ein erträgliches Maß zu reduzieren. Darüber hinaus besteht die Gefahr von weiteren Kopfschmerzen durch einen Medikamentenübergebrauch. Wenn Patienten mehrfach im Monat Triptane nehmen, nämlich zehn oder mehr Tage im Monat, besteht das Risiko für Kopfschmerzen, die dann auch wieder entstehen, also eigentlich nicht das, was wir wollen.

Die Patienten sind dementsprechend physisch und psychisch stark beeinträchtigt und leiden sehr stark unter der Migräne. Deshalb ist die Behandlung dieser Patienten mit Migräneprophylaktika angezeigt; aber die Medikamente, die zur Verwendung kommen oder die zugelassen sind, unterscheiden sich sehr stark hinsichtlich ihrer Verträglichkeit. Darüber hinaus zeigen sie sehr viele unerwünschte Wirkungen und haben Kontraindikationen. Weiterhin gibt es Medikamente, die eine eingeschränkte Zulassung in der Migräne besitzen, oder sogar ein Migräneprodukt, das nur über die Off-Label-Liste angewendet werden kann, also gar keine Zulassung für die Migräne hat, sodass die Auswahl für die Patienten, die tatsächlich sehr stark unter der Migräne leiden und die Prophylaktika benötigen, eingeschränkt ist. Für diese Patienten ist es häufig so, dass nach zwei erfolglosen Therapien andere Therapien gar nicht mehr zur Verfügung stehen, weil sie aufgrund von Kontraindikationen ausgeschlossen sind. Diese Patienten gelten als schwer behandelbar und brauchen eine weitere, eine neue Therapiealternative. Galcanezumab ist eine solche mögliche Therapie aus dem Feld der CGRPs, was hier eine Therapieoption darstellen kann.

Wie die Daten aus unseren drei vorgelegten Studien konsistent belegen, reduziert Galcanezumab signifikant unter anderem die monatlichen Kopfschmerztage, die monatlichen Kopfschmerzstage mit

Lärm- und Lichtempfindlichkeit und die Migränekopfschmerzstunden. Darüber hinaus ist die Lebensqualität verbessert. Die Patienten berichten selbst davon, dass sie in Alltagsaktivitäten, bei der Konzentrationsfähigkeit, bei der Arbeit, beim Umgang mit Familie und Freunden wieder deutlich positiver gestimmt sind; dies haben sie uns als eine sehr positive Wahrnehmung dargestellt.

In Summe verhindert Galcanezumab danach signifikant die Kopfschmerzen und die Begleitsymptome am Migränetag selber und auch an den Tagen darum herum. Bei zwei Dritteln der Patienten ist es so, dass die Migränetage um die Hälfte reduziert sind; bei einem Drittel der Patienten liegen sogar migränefreie Monate vor. Die Patienten berichten von sich selber, sie fühlten sich gesünder, und dementsprechend ist auch wieder eine Partizipation am Leben für diese Patienten deutlich erleichtert, sei es im Beruf oder sei es privat.

Deshalb sehen auch wir einen erheblichen Zusatznutzen für Galcanezumab als gerechtfertigt an, insbesondere für Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben und für die keine andere Therapieoption mehr zur Verfügung steht. Wir würden uns freuen, wenn wir dies dann auch im Beschluss wiederfinden würden. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? – Frau Biester.

Frau Biester: Ich habe eine Frage zu Ihrem Vorgehen mit den Responderanalysen, zu denen Sie auch Stellung genommen haben. Da möchte ich kurz Ihr Vorgehen im Dossier skizzieren: Sie haben für die Lebensqualität den MSQ vorgelegt, der aus drei Domänen besteht, und haben das mit Responderanalysen analysiert. Die zugrunde liegenden Schwellenwerte haben Sie so genommen, wie sie ursprünglich einmal im SAP geplant waren. Sie haben dann aber in einem Amendment zum SAP selber geschrieben, dass diese Schwellenwerte gar nicht angemessen seien; deswegen wurden diese Analysen aus dem SAP gestrichen. Sie haben dann für eine der Domänen einen neuen Schwellenwert ermittelt, aber für die anderen beiden nicht, und haben jetzt im Dossier diejenigen Schwellenwerte, die Sie aus dem SAP gestrichen haben, vorgelegt. Sie haben sich im Dossier nicht dazu geäußert, warum Sie für die Nutzenbewertung diese Werte dann doch als angemessen ansehen. Auch in der Stellungnahme haben Sie das auf unsere Kritik hin nicht erklärt. Da ist meine Frage, ob Sie das auflösen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Nicolay, bitte schön. – Ich habe eine ganz herzliche Bitte: Wir haben hier in diesem Raum eine fürchterliche Akustik. Sie müssten immer ganz nah ans Mikrofon gehen. Anderenfalls können wir uns gegenseitig nur schwer verstehen.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich wollte nicht so laut reden, weil ich das Gefühl habe – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein, das ist gut. Je lauter, umso besser! Das ist jedenfalls hier hinten sonst schwer zu verstehen.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Okay, dann versuche ich, so laut wie möglich zu sprechen. – Ich wollte zwischen diesen drei Domänen differenzieren. In der ersten Domäne, der Restrictive Domain, haben wir in der Tat die MIDs herangezogen, wie sie sich auch im Label und in der Fachinformation befinden. In den anderen beiden Domänen – da haben Sie recht – waren sie zwar initial geplant, wurden dann aber wieder aus den SAPs, die für die Gesamtstudien zuständig sind, herausgestrichen, weil sie im Rahmen der regulatorischen Diskussion nicht mehr gefordert waren. Sie sind aber nach unserer Meinung immer noch relevant, weil sie auch mit Publikationen belegt sind. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage Frau Biester.

Frau Biester (IQWiG): Sie haben jetzt gerade gesagt, sie wären nicht mehr gefordert gewesen. Beim SAP steht in dem Amendment, dass sie nicht angemessen sind. Das ist meines Erachtens ein Unterschied.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Das kann ich nicht wirklich beurteilen, weil wir natürlich nicht mit in den regulatorischen Diskussionen sitzen. Nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass die MIDs, weil sie durch Publikationen belegt sind, auch angemessen sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich bin jetzt ein bisschen überrascht. Wir haben ja gerade von Ihnen, Frau Professor Kretschmer, recht ausführlich gehört, welchen hohen Stellenwert die Lebensqualität gerade bei der Erkrankung Migräne hat. Nun wurden ja auch im SAP Responderanalysen mit bestimmten Responsekriterien oder Responseschwellen geplant; dann wurde es wieder gestrichen. Meine Frage ist: Wenn Sie dem Clinical Study Report ein solches Gewicht beimessen, warum wurden dann diese Lebensqualitätsdaten, die ursprünglich geplant waren, per Amendment, wenn ich das richtig verstanden habe, aus dem SAP wieder gestrichen? Warum wurden sie als nicht relevant oder als nicht gefordert erachtet? Oder waren die Responseschwellen nicht geeignet, um das zu zeigen, was eigentlich zu zeigen wäre? Das habe ich immer noch nicht ganz verstanden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röhrig, bitte.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Zu Ihrer Frage, ob die Responsekriterien nicht geeignet waren: Im SAP waren gewisse Responsekriterien vordefiniert. Das waren eben diese publizierten MIDs, die auch validiert waren und die bislang gängig waren. Nach Empfehlungen der FDA wurden allerdings neue MIDs für diese Role Function Restrictive Domain anhand der Studiendaten entwickelt, also im Studienkontext selber, weil dies eben die höhere methodische Güte hat und die MIDs somit noch aussagekräftiger sind. Diese hat man dann eben herangezogen, da das die Domäne ist, die auch die FDA hauptsächlich interessiert. Die FDA sieht diese Domäne als die wichtigste an; aus den drei Domänen hat man sich dann eben auf diese Domäne beschränkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Reicht das aus?

Frau Biester (IQWiG): Nicht so richtig; das erklärt nur den Schwellenwert für die eine Domäne, aber nicht für die anderen beiden Domänen, bei denen Sie dann diese eigentlich gestrichenen Schwellenwerte doch wieder herangezogen haben. Zudem sind die Publikationen, in denen es validiert wurde oder als validiert beschrieben ist, auch älter als Ihre Studie. Das heißt, es hat sich vielleicht auch überholt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Röhrig, Sie können noch einmal antworten.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Das ist richtig. Es liegen für die anderen beiden Domänen noch keine im Studienkontext validierten oder entwickelten MIDs vor. Weil wir gerne im Dossier der Vollständigkeit halber alle Domänen darstellen wollten, mussten wir eben auf publizierte MIDs zurückgreifen. Das haben wir auch getan. Wir haben auch noch ein zweites Set von publizierten MIDs als Sensitivitätsanalyse im Dossier dargestellt. Das ist also die bestmögliche Evidenz, die wir für unser Dossier nutzen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich es immer noch nicht genau verstanden. Halten Sie MIDs, die validiert sind und die Sie auch ursprünglich geplant hatten – ich nehme an, da macht man sich ja auch Gedanken –, für valide oder nicht? Sie sind jetzt nur auf eine eingegangen. Halten Sie es für notwendig, in jedem Fall sozusagen innerhalb der Studie eine erneute Validierung vorzunehmen? Ich meine, das geht ja hier um einen migränespezifischen Lebensqualitätsfragebogen. In dieser Indikation, denke ich, sind sie validiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Röhrig noch einmal.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Es ist nicht unbedingt notwendig, sie im Studienkontext zu entwickeln; aber wenn dies möglich ist, dann ist das natürlich die solidere Herangehensweise. Aber die publizierten MIDs wurden auch vorher verwendet; sie sind publiziert und validiert. Das heißt, sie sind im Kontext des Lebensqualitätsfragebogens schon auch valide.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, hatten Sie sich direkt zu diesem Beitrag gemeldet oder zu einem anderen?

(Frau Teupen: Noch einen Schritt weiter!)

– Okay. Dann ist Herr Rodewyk jetzt dran.

Herr Dr. Rodewyk (KBV): Ich habe zwei Fragen. Zum ein haben Sie Patienten, die mehr als drei Therapien hatten, ausgeschlossen. Gab es eine Rationale dafür, oder welche Kombinationen wollten Sie nicht in dieser Vortherapie enthalten haben, war es das Topiramat? Warum haben Sie das mit drei eingegrenzt? Die andere Frage ist: Erfolgte der Ausschluss von TENS, von Chirotherapie und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen eher deshalb, um da die Spannungskopfschmerzen nicht hineinzuholen, oder was war die Rationale dafür?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer, bitte.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Die Tatsache, dass man die Grenze an Medikamenten, die zur Prophylaxe vorab genommen waren, bei drei Medikamenten setzt, und dies ganz klar nur dann, wenn sie wegen mangelnder Wirksamkeit nicht weiter genommen wurden – bei allen anderen Gründen war es möglich, dann in die Studie hineinzugehen –, ist wohl der Erfahrung geschuldet, dass man bei vielen Krankheiten sieht, dass dann, wenn sehr viele Vortherapien gelaufen sind, die Wirksamkeit des nächsten Medikamentes, das man einsetzt, sehr gering wird. Sehr erstaunlich ist bei den Daten, die wir von Galcanezumab haben, dass wir da keinen Einfluss sehen konnten. Das wusste man aber vorher nicht. Wir sehen keinen Einfluss der Anzahl der Vortherapien auf die Wirkung. Im Gegenteil, der Unterschied zu Placebo ist bei mehreren Vortherapien noch sehr viel deutlicher. Das war das Rational. Die Daten, die dann gewonnen wurden, haben eine andere Richtung gezeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Darf ich hierzu die Kliniker noch einmal direkt befragen? Ich hatte die Frage ja aus klinischer Sicht schon angesprochen: Haben wir es denn jetzt mit der Gruppe, die unter c) [als Population C] untersucht wird, mit einer repräsentativen Population zu tun? – Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich denke durchaus, dass das repräsentativ ist. Wir sehen im klinischen Alltag viele Patienten, die zwei, drei Vortherapien hatten und dann nicht weiterbehandelt werden, weil die Patienten aus der Vorerfahrung – es hat nicht gewirkt oder es gab Nebenwirkungen, was ja auch

ein Grund ist; gezählt haben ja nur die Medikamente ohne Wirkung – dann die Hoffnung oder die Erwartung verlieren, dass das nächste Medikament hilft. Umso erstaunlicher ist es, dass es dann trotzdem funktioniert, wie die Studiendaten zeigen.

Außerdem möchte ich noch etwas zur zweiten Frage ergänzen, die Sie in Bezug darauf gestellt hatten, dass Chirotherapie ausgeschlossen war. In der Stellungnahme des IQWiG steht ja auch, dass Vortherapien sowohl für die Akuttherapie als auch für die Prophylaxe nicht zugelassen seien. Bei der Akuttherapie war nur die konsekutive Gabe von Triptanen über mehrere Tage bei der menstruellen Migräne ausgeschlossen. Dafür gibt es tatsächlich gute Studienevidenz, aber dafür sind Triptane in Deutschland nicht zugelassen. Insofern ist das aus unserer Sicht irrelevant.

Das Zweite zur Chirotherapie und TENS, was aufgeführt wurde: Zur Chirotherapie gibt es überhaupt keine vernünftigen Daten, zu TENS gibt es nur alte Studiendaten und auch nichts, was so valide ist, dass es in der Leitlinie als Prophylaxe der Migräne empfohlen wird. Erstattet von den Krankenkassen wird es in dieser Indikation schon gleich zweimal nicht. Insofern halte ich das für irrelevant und denke, dass die Patientenpopulation tatsächlich für den Migränepatienten insgesamt realistisch ist. Je nachdem, ob man dann Patienten in der Klinik sieht, die häufig schwer betroffen sind, die noch mehr Prophylaxen haben, oder Patienten, die man ambulant sieht, die vielleicht noch nicht so weitgehend vorbehandelt sind, kann das natürlich variieren, und für einzelne Patienten kann es auch durchaus noch eine Option geben, aber nicht generell für alle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Direkt ergänzend Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Es ist sicherlich richtig, dass es viele Patienten gibt, die nach zwei Prophylaxen schon am Ende der Fahnenstange sind, weil andere Medikamente von vornherein nicht infrage kommen – Gewichtszunahme, Blutdrucksenkung –, sodass man schon abschätzen kann, dass es nicht vertragen wird. Aber dennoch gibt es auch die anderen, die drei oder vier oder sogar fünf Substanzen durch haben. Auf sie, die wirklich Therapieresistenten, zielte ja die ursprüngliche G-BA-Festlegung ab. Insofern haben wir hier eine gewissen Verschiebung hin zu den doch etwas leichter Erkrankten, obwohl ich glaube, dass es insgesamt noch eine ausreichende Repräsentativität gibt, weil das natürlich ein überlappendes Krankengut ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu jetzt Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal ergänzend dazu: Wir haben uns natürlich an das gehalten, was wir im G-BA als Beratung bekommen haben, wobei auch eindeutig gesagt wurde, dass die Studie, wie sie vorliegt, zu verwenden ist oder verwendbar ist – das genaue Wording müsste ich jetzt nachgucken –, zumindest einmal, dass bei Patienten in der Migräne nicht immer davon ausgegangen werden kann, dass alle Therapien durchgeführt werden müssen, bevor Best Supportive Care angewendet wird. Aber natürlich ist es auch so: Galcanezumab soll nicht sofort stante pede nach zwei Therapien angewendet werden. Es soll für Patienten verwendet werden, für die keine Therapiealternative mehr da ist, wo wirklich geguckt wird: Kontraindikation, Kinderwunsch, was liegt ansonsten noch vor? Wenn das alles nicht funktioniert, nicht anwendbar ist, wenn die Therapien, die dann zur Verfügung stehen, ausprobiert wurden und der Patient keine Erleichterung hat, dann soll Galcanezumab angewendet werden. Es sollte jetzt nicht der Eindruck entstehen: gleich nach zweien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend dazu Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich halte die Population für repräsentativ, und zwar auch deshalb, weil in die Studie Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen mehr als zwei Substanzklassen nicht ein-

nehmen konnten oder abbrechen mussten, eingeschlossen waren. Bei dem Ausschlusskriterium geht es ausschließlich um die Wirksamkeit. Wir wissen, dass bei der Migränepopulation innerhalb des ersten Jahres, innerhalb des ersten halben Jahres 50 Prozent der Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Von daher covert die Studie auch diese Population, und aus dem gesagten Grund halte ich sie auch für repräsentativ.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Teupen dran.

Frau Teupen: Wir haben doch noch eine Frage zu Lebensqualitätsdaten, abseits der Response-schwellen, um die es gerade vorher ging. Da kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass die Konfidenzintervalle des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegen, also für diese Kategorie kein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. Wie erklären Sie es sich bei diesen doch deutlichen Effekten in der Morbidität – bis zu 50 Prozent Reduktion der Migränetage pro Monat –, dass der Effekt doch nicht so stark ist? Sie hatten das vorhin so betont. Wie erklären Sie sich das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Nicolay.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Hier muss man differenzieren, weil sich die Analysen zur Lebensqualität, die wir eingereicht haben, auf die Responsekriterien beziehen, also auf die MIDs, während die Analysen, die das IQWiG durchgeführt hat, sich ja auf kontinuierliche Daten bezogen. Da können schon verschiedene Ergebnisse im Sinne der Breite des Konfidenzintervalls herauskommen. Bei unseren Analysen haben die Ergebnisse gezeigt, dass es einen signifikanten Vorteil gibt, wenn man sich die Responseschwellen anguckt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ich glaube, das erklärt sich daraus, dass Patienten, die im Schnitt mit 14, 15 Attacken im Monat gestartet sind, selbst dann, wenn sie die Hälfte ihrer Attacken loswerden, immer noch schlecht dran sind. Man kann das ganz gut an dem PGI-S und PGI-I ablesen. Das sind sehr einfache Fragen, ein einzelnes Item pro Fragebogen, „Geht es Ihnen besser als vorher?“ bei dem I, Improvement, und „Wie geht es Ihnen insgesamt?“ bei dem S, Severity. Da kommt heraus: Die Leute nehmen durchaus wahr, dass es ihnen besser geht und sie weniger Migränetage haben, aber am Ende sagen sie in dem Severity-Index: „Es geht mir immer noch schlecht, weil ich natürlich halt noch mit meinen sechs, sieben Migränetagen im Monat dasitze. Das mag zwar die Hälfte weniger sein gegenüber vorher, aber das beeinträchtigt mich immer noch schwer.“ – Das ist auch der Grund, warum wir von der AkdÄ keinen erheblichen Zusatznutzen sehen, weil er so definiert ist, dass man über lange Zeiträume frei von schwerwiegenden Symptomen sein soll, und das ist nicht gezeigt worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Rasch direkt dazu? – Okay.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich nehme noch einmal Bezug auf die Frage von Frau Teupen. Das ist ein sehr wichtiger Punkt, den wir in unseren Stellungnahmen auch in der Vergangenheit zuletzt immer wieder adressiert haben. Das IQWiG geht in den letzten Nutzenbewertungen sehr vorsichtig, sehr konservativ mit Responderanalysen um und greift dann eben auf die alternative Methodik mit dem Hedges' g zurück. Das Problem ist nur – ich glaube, das ist dem Gremium auch gut bekannt –, dass diese Methodik sehr, sehr konservativ ist. Das IQWiG arbeitet in diesem Fall mit einer sogenannten Hypothesenverschiebung. Das heißt, das gesamte Konfidenzintervall muss dann oberhalb der Schwelle von

0,2 liegen. Das ist in sehr, sehr wenigen Nutzenbewertungen bislang gezeigt worden, und dazu bedarf es wirklich enorm großer Effekte.

Das ist einfach auch die Erklärung: Wenn man diese Methodik anwendet, darf man sich nicht wundern, dass auch sonst beispielsweise statistisch signifikante Effekte nach dieser Methodik eben nicht mehr diese klinische Relevanz zeigen. Aber das ist insofern für uns vom vfa wenig verwunderlich; das ist einfach die Konsequenz dieser sehr konservativen Methodik, die man anwendet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Krämer nochmals ergänzend dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Zu der Thematik der Verbesserung der Lebensqualität will ich Folgendes sagen: Wir müssen sehen, dass diese Patienten über zwanzig Jahre lang ihre Migräneerkrankung haben, dass die Patienten in den beiden „episodischen“ Studien im Mittel monatlich neun Tage Migräne haben – es konnten ja bis zu 14 Tage sein –, dass die Patienten in der „chronischen“ Studie 19 bis 20 Tage Migräne plus noch andere Kopfschmerzen haben, sodass man die Zeiträume der Studien sehen muss. Ich halte es für sehr beachtlich, dass in so gut wie allen Lebensqualitätskriterien in den Domänen die Patienten signifikante Verbesserungen für sich angegeben haben.

Dazu möchte ich auch noch die Thematik der Abbruchraten erwähnen, die es bei den im Moment existierenden medikamentösen Therapien gibt. Wir sehen in unseren Studien sehr geringe Abbruchraten und schließen daraus, dass es die Hoffnung gibt, dass die Patienten dann auch bei einer etwas längeren Behandlung noch mehr an Lebensqualität, an Tagen ohne Migräne und auch ohne andere Kopfschmerzen sowie an Tagen ohne Akutmedikation dazugewinnen können, was ja für die Entwicklung der zusätzlichen Kopfschmerzen ganz wichtig ist.

Wenn ich darf, würde ich gerne noch ein Wort zu den Vortherapien sagen. In unseren Studien waren mehr Vortherapien erlaubt, als nach der deutschen Zulassung sozusagen möglich ist, und es waren auch in Deutschland zugelassene Medikamente für die Studie als Kriterium erlaubt, dass die Patienten mitmachen konnten. Das heißt, wir haben auch Patienten, die vier und fünf Vortherapien wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, in unserer Population eingeschlossen; es endet nicht bei den zwei oder drei Vortherapien. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu Frau Biester vom IQWiG.

Frau Biester: Ich möchte das Argument von Herrn Rasch ungern so im Raum stehen lassen und mich auch auf eine Sache beziehen, die Sie, Frau Nicolay, gerade noch gesagt hatten. Zu postulieren, es sei einfach nur die andere Methodik und sie sei zu konservativ, ist meines Erachtens zu kurz gegriffen, weil immer noch unbeantwortet im Raum steht, warum diese fragwürdigen Schwellenwerte genommen wurden. Das heißt, statistisch signifikante Ergebnisse, basierend auf diesen Schwellenwerten, könnten halt auch einfach das Problem sein. Ebenfalls ist noch offen, warum Sie nur für die eine Domäne und nicht für die anderen Domänen in der Studie Schwellenwerte entwickelt haben. Deswegen möchte ich das so nicht stehen lassen.

Ich will auch zu den Vortherapien noch etwas sagen. Herr Gaul, Sie sagten vorhin, dass zwei bis drei Vortherapien durchaus auch möglich seien, und dann werde es immer weniger. Aber das Problem ist doch, dass in der Studie gerade Patienten mit größer gleich drei Vortherapien ausgeschlossen wurden; sie sind gar nicht eingeschlossen. Es kann ja auch sein, dass das in der Praxis so ist. Nur ist die Frage für die Studie immer noch offen, ob diejenigen Patienten in der Studie sind, die tatsächlich von mehr als zwei Vortherapien nicht profitierten. Das haben Sie weder im Dossier noch in den Stellung-

nahmen quantifiziert oder irgendwie dokumentiert. Das heißt, für die Studie weiß man es einfach nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer als Replik.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Wir hatten Patienten mit bis zu fünf Vortherapien in den Studien, Vortherapien, die wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen wurden. Natürlich hatten wir darin auch Patienten, die Vortherapien wegen mangelnder Verträglichkeit abgebrochen hatten, sodass die Patienten mehr als zwei bis drei Therapien hatten. Die Ausschlusskriterien für die Wirksamkeit bei Vortherapien waren nach der Silberstein-Leitlinie definiert. In der Silberstein-Leitlinie fehlt zum Beispiel Flunarizin. Deswegen konnten Patienten mit einer Flunarizin-Vortherapie an der Studie teilnehmen, auch wenn sie diese Vortherapie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten. Die mangelnde Wirksamkeit bei mehr als drei Vortherapien war ja ein Ausschlusskriterium bei unserer Studie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich würde jetzt in der Reihenfolge weitergehen: Frau Müller, Frau Robert, Frau Bickel. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zu zwei Themenkomplexen noch Fragen. Das Erste wäre aber eine ganz kurze Nachfrage. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Patienten, die wegen mangelnder Wirksamkeit von Flunarizin abgebrochen hatten – nicht wegen Nebenwirkungen; das hatte die AkdÄ eben thematisiert –, in der Studie eingeschlossen waren? Das heißt, von den Basistherapien, wie ich es einmal nenne – Betablocker, Flunarizin, Topiramid oder Amitriptylin, vier Wirkstoffgruppen –, waren zwei sozusagen die Grenze, die Sie hatten, während potenziell – wir wissen ja jetzt nicht, wie viele da drin sind – eine mehr in der Praxis möglich gewesen wäre und nicht zwei mehr. Kann man das so sagen? – Das war also nur eine Rückfrage, weil mich das interessiert, und dann kommt die Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich möchte das noch einmal präzisieren. In den Gesamtstudien basierten die Einschlusskriterien auf der Wirksamkeit: Man hat ein Medikament genommen und musste es absetzen, weil es nicht mehr gewirkt hat. Wie meine Kollegin schon gesagt hat, schloss dies einige Medikamente nicht ein. In der Patientenpopulation, die wir eingereicht haben, ging es um ein Abbrechen der Einnahme der Medikamente wegen mangelnder Wirksamkeit, Nichtverträglichkeit oder Kontraindikation. Das heißt, es waren viel mehr Möglichkeiten, die wir abfragen konnten, und in unserer Population, die wir eingereicht haben, waren nicht nur zwei, sondern drei bis fünf Vortherapien möglich.

Frau Dr. Müller: Das hatte ich verstanden, Abbruch wegen Nebenwirkungen. Das hat ja auch die AkdÄ bereits thematisiert. Nun gibt es ja auch die andere Gruppe derer, die sicherlich auch bedürftig sind und die wegen Nebenwirkungen viele Therapien nicht vertragen. Aber es gibt eben auch diese Gruppe, die Sie selber genannt haben, die aufgrund der Tatsache, dass sie auf vorhergehende Therapien schlecht ansprechen, die es eben in der Realität auch gibt, dann sozusagen viele Vortherapien hatten. Sie haben in Ihren einleitenden Worten darauf hingewiesen, dass Sie diese ausgeschlossen hätten, weil Sie vermutet oder befürchtet hätten, dass gerade diese Patienten auch auf einen Antikörper schlecht ansprechen, Sie aber nachher in der Studie gesehen hätten: Nein, das ist nicht so, die Zahl der Vortherapien macht nichts aus. – Nun hatten Sie ja diese stark vortherapierten Patienten nicht in der Studie. Wie kommen Sie zu der Aussage, das hätte man gezeigt? Ja, es ist klar, es gibt eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Vortherapien. Aber gerade diese spezielle Population war ja, wenn ich das richtig verstehe, nicht in der Studie drin, weil Sie Angst hatten, dass der Benefit dann vielleicht nicht groß genug ist; denn dass sie bedürftig sind, ist ja keine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu Frau Professor Kretschmer und vielleicht Frau Krämer noch anschließend.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, wir gucken uns hier ein bisschen rätselnd an und versuchen ein bisschen auseinander zu pusseln, wie die richtige Antwort darauf ist. Wir haben zum einen Einschlusskriterien und zum anderen Ausschlusskriterien. Wir haben Patienten, wir haben Wirkstoffgruppen. Nehmen wir die vier, die Sie auch erwähnt haben, weil die anderen wegen der Off-Label-Liste plus eingeschränkter Zulassung nur eingeschränkt einsetzbar waren, sodass alle diese Medikamente von den Patienten eingenommen werden durften, weil sie den Patienten, die im europäischen Setting bzw. im deutschen Setting waren, zur Verfügung standen und dementsprechend auch angewendet wurden. Nun haben einige Patienten sie nicht vertragen, brauchten also etwas anderes, und es gab Patienten, die unter den Therapien keine erfolgreichen Ergebnisse erreicht haben. Danach waren sie – ich gucke noch einmal nach links – in der Studie möglich, und die Patienten haben das alles auch erhalten, bevor sie auf Galcanezumab randomisiert werden konnten, entweder auf Best Supportive Care waren oder eben auf Galcanezumab gesetzt wurden, sodass die Studie durchaus dem entspricht, was wir im Beratungsgespräch als Rahmenbedingung bekommen haben, und dementsprechend auch dem entspricht, wozu die Fachgesellschaften gerade bestätigt haben, dass es der Versorgungskontext ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer ergänzend. – Lassen Sie sie eben noch ergänzen, Frau Müller.

(Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Rückfrage!)

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich muss, glaube ich, rückfragen. Ich verstehe gerade nicht, wo Sie jetzt für den klinischen Aspekt Schwierigkeiten sehen. Seien Sie bitte so nett, noch einmal zu erläutern, wo Ihr Problem ist.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, ich sage es noch einmal ganz kurz.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ja, danke.

Frau Dr. Müller: Okay, ja. – Sie haben am Anfang, als Sie gefragt wurden, warum Sie diese Drei-Vortherapien-Grenze eingeführt haben, dargelegt, dies sei wegen Unwirksamkeit geschehen, dass Sie das also gemacht hätten, weil Sie davon ausgegangen seien, dass stark vortherapierte Patienten, die das auch eine ausreichend lange Zeit erhalten und nicht wegen Nebenwirkungen früh abgebrochen haben, weniger profitieren; das sei bekannt. – Ja? Das haben Sie als Grund genannt, als Sie gefragt wurden, warum Sie diese Obergrenze mit den Vortherapien eingeführt haben.

Dann haben Sie erläutert: Ja, es habe sich aber in der Studie gezeigt, dass das nicht der Fall wäre, und haben das damit begründet, dass sozusagen die Zahl der Vortherapien für das Ansprechen nicht oder nur insofern relevant war, als dass Vortherapierte eher noch besser angesprochen haben. Nun ist meine Frage: Diese Patienten, die Sie am Anfang ausgeschlossen haben, weil Sie befürchteten, dass die Wirksamkeit geringer sein könnte, haben Sie nicht in der Studie gehabt. Das heißt, Sie können ja jetzt keine Aussage dazu machen, ob sie möglicherweise besser oder schlechter angesprochen hätten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu Frau Krämer.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ausgeschlossen waren die Prophylaktika nach der Silberstein-Leitlinie.

(Frau Dr. Müller: Das habe ich verstanden, ja!)

Darin ist zum Beispiel Flunarizin nicht enthalten. Das heißt, wenn jemand Flunarizin als Vorbehandlung hatte, dann konnte diese Person in der Studie mitmachen. Das heißt, diese Person hatte schon eine vierte Vorbehandlung gehabt. Aus diesem Grund hatten wir eben die Möglichkeit, Patienten mit bis zu fünf Vortherapien einzuschließen, weil sie bei der Studie mitmachen konnten, obwohl sie eine Prophylaxe hatten, falls diese aber nicht in der speziellen Leitlinie gelistet war. Ich denke, das ist genau die Dissonanz, die Sie empfinden, wenn man das Ausschlusskriterium der drei Vortherapien sieht, wobei wir dann aber sagen können: Wir haben trotzdem Patienten, die mehr Prophylaxen genommen haben.

(Frau Dr. Müller: Wir lassen das jetzt einmal so stehen!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Gaul.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich hätte das mit dem Flunarizin auch noch einmal erläutert, habe aber noch einen weiteren Punkt. Wenn man sich Daten anschaut, warum Patienten eine Migräneprophylaxe beenden, dann ist es so, wie Herr Professor Reuter schon erläutert hat, dass ungefähr die Hälfte abbricht. Wenn man sich die Gründe des Abbruchs anguckt – das ist eine Arbeit von Hepp, 2011, glaube ich –, so teilt es sich ungefähr 50 zu 50 auf, fehlende Wirksamkeit oder Abbruch wegen Nebenwirkungen. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Vortherapien darin enthalten sind, die wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurden, liegt ungefähr bei 50 Prozent, wenn diese Studiendaten das abbilden. Die Frage, ob es das explizit für diese klinischen Studien als Auswertung gibt, kann ich nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Frau Dr. Gendolla.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Frau Müller, noch einmal auf Ihre Frage hin, wenn ich sie in die Klinik zurücknehme: Wer geht in eine klinische Studie mit einer Substanz, die vorher noch niemand bekommen hat? Das sind ja eher schwer betroffene Patienten. Also glaube ich aus dem klinischen Bauchgefühl, so muss man einmal sagen, dass wir in der Lilly-Population durchaus diejenige Population sehen, die sich eben mit nichts anderem mehr zu helfen wissen, als in diese Studie zu gehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Robert jetzt.

Frau Robert: Ich würde gerne wieder auf die nicht-medikamentösen Methoden zurückkommen. Herr Gaul hatte vorhin ausgeführt, warum Chiropraktik und die TENS an dieser Stelle nicht relevant sind. Allerdings werden in der Leitlinie auch durchaus andere Methoden empfohlen, und zwar Akupunktur und Psychotherapie. Die Frage ist: Warum haben Sie das an dieser Stelle aktiv ausgeschlossen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röhrig, bitte.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Nicht medikamentöse Therapien hat der G-BA ja selber als zVT ausgeschlossen. Er sieht also nicht-medikamentöse Therapien nicht als Teil der zVT. Nichtsdestotrotz haben wir den Patienten natürlich auch erlaubt, nicht-medikamentöse Therapien wie Lebensumstellung, Ausdauersport usw. weiterzumachen. Das heißt, sie konnten diese Therapien selbstverständlich weiterführen. Die einzigen Therapien, die ausgeschlossen wurden – ich glaube, das haben unsere Experten auch schon beantwortet oder können da vielleicht noch etwas hinzufügen –, sind gar nicht zugelassen und auch von der Evidenz her nicht so klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist das beantwortet? – Okay. – Dann kommen Frau Bickel, Herr Rodewig und Frau Grell an die Reihe.

Frau Bickel: Ich habe ebenfalls eine Frage an die Kliniker. Es geht um die Relevanz bzw. die Frage der Relevanzschwelle bei der Reduktion der Migränetage. Ausgewertet hatte das IQWiG die 50-Prozent-Reduktion; darüber hinaus gab es eben auch 75 Prozent und 100 Prozent. Vielleicht könnten Sie noch etwas zu diesen weiteren Schwellen sagen, die das IQWiG nicht herangezogen hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Reuter und dann Herr Dr. Gaul.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die 50-Prozent-Responderrate ist einfach die bisher aus den Leitlinien gesetzte, und zwar deshalb, weil wir, wie ich ja auch geschrieben habe, keine Medikamente kannten, die über 75 Prozent Reduktion an Kopfschmerztage, an Migränetagen herbeiführten. So etwas hat keines unserer bisherigen Prophylaktika bewirkt, oder wenn, war es mal ein Zufallsbefund. Für die Klasse der monoklonalen Antikörper kam in Phase-II-Studien durch, dass eine ganze Reihe dieser Präparate tatsächlich auf Monatscheiben hin oder über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten auch diese 75-Prozent-Raten bis 100-Prozent-Raten erfüllen. Von daher ist es ein für uns komplett neues Konzept. Zudem darf man nicht vergessen: Studienergebnisse sind immer gemittelt von Non-Respondern und Respondern. Wenn wir jetzt auf die Responder schauen, so gibt es da eine ganze Reihe von Patienten, die diese extrem guten Resultate erzielen. Als Arzt halte ich es für extrem relevant zu wissen, wie viel Prozent der Patienten mit einem Präparat 75 Prozent besser werden, ebenso als Patient, weil ich natürlich eher ein solches Präparat als ein Amitriptylin oder einen Betablocker nehmen würde, die diese Quoten wahrscheinlich nicht haben. Aus klinischer Sicht ist dies also sehr relevant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Wir von der DMKG haben auch zu einem weiteren Punkt Stellung genommen, der nicht berücksichtigt wurde, nämlich dem Aspekt der Tage mit Akutmedikation. Sie halten wir auch für relevant, zum einen – das hatte Frau Professor Kretschmer erläutert – wegen des Risikos des Medikamentenübergebrauchs; zum anderen zeigt der Rückgang des Verbrauchs an Akutmedikation aber auch einen Rückgang der Tage mit schweren Kopfschmerzen an.

Das kennen wir aus anderen Betrachtungen, zum Beispiel beim Botulinumtoxin, wobei wir auch mit den Patienten in den Kalender gucken und es einem manchmal numerisch nicht so ins Auge springt, jedoch der Patient sagt, es gehe ihm aber viel besser. Das Auffällige ist dann, dass er deutlich weniger Akutmedikation braucht. Das ist ein zusätzlicher Indikator dafür, dass die Migräne leichter oder kürzer geworden ist, und das muss sich nicht ausschließlich in den Migränetagen niederschlagen. Insofern hatten wir in unserer Stellungnahme auch dafür plädiert, dass man die Tage mit Akutmedikation berücksichtigt, weil das ein ganz relevanter Endpunkt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Rodewyk.

Herr Rodewyk: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und eine Frage an die Experten. Wie viele in der REGAIN-Studie hatten Botox bekommen? Das wäre für mich noch einmal ganz wichtig.

Folgende Frage geht an die Experten: Jetzt haben wir zwei Medikamente, wir haben Erenumab und Galcanezumab. Könnten Sie einen Patienten herausuchen, hinsichtlich dessen Sie sagen, der eine bekommt das eine, der andere das andere Medikament? Haben Sie schon Daten, ob ein Switch sinn-

voll sein könnte? Es gibt ja auch Non-Responder. Hat es Zweck, bei einem Non-Responder zu wechseln? Gibt es dazu schon irgendwelche Überlegungen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gendolla, Sie hatten spontan auf den Knopf gedrückt.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Aber ich dachte, ich überlasse dem Unternehmen die Erstantwort.

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Wir suchen noch, alles gut!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Das würden wir natürlich gerne wissen. Wenn wir wüssten, wer worauf anspricht; wäre das die Schlüsselfrage, um ein wirklich erfolgreicher Arzt zu sein und das Leben von Patienten echt zu verbessern.

Generell ist es so: Klar, wir stellen die ersten Patienten schon um, die den ersten Antikörper hatten, nicht wirklich 50 Prozent respondiert haben und nach einer Auswaschphase jetzt aber auf die neuen Antikörper richtig gut ansprechen. Um das Argument der Industrie noch einmal etwas zu unterstützen, erinnere ich an die Situation, als die ersten Diskussionen aufkamen, wir nehmen jetzt nur Patienten, wo es erstattet wird, die wirklich schwer betroffen sind. Schwer betroffen ist für mich ja nicht nur jemand, der Nicht-Ansprechen auf viele Vortherapien hat. Schwer betroffen ist jemand, der sein Leben nicht mehr im Griff hat, und das sind Leute, die von diesen neuen Antikörpern wirklich extrem profitieren. Um das, was im Anfangsstatement gesagt wurde, noch einmal zu unterstreichen: Es sind die Leute, bei denen man selber als Arzt das Gefühl hatte, da hilft ohnehin nichts, die jetzt wirklich extrem gut darauf ansprechen. Selbstverständlich würden wir uns Head-to-Head-Studien wünschen, um zu gucken, welcher Patient worauf anspricht. Herr Reuter ist meines Erachtens der Experte dafür und hat in alle Daten geguckt, ob es Prädiktoren gibt, wer worauf anspricht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ergänzt dazu noch einmal Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich kann zu den Prädiktoren etwas sagen. Egal, welche Analysen hinsichtlich Depression und Krankheitsschwere man betrachtet, gibt es bisher keine Prädiktoren, die voraussagen, ob jemand auf einen Rezeptor-Antikörper oder auf einen Liganden-Antikörper besser anspricht. Das, was Frau Gendolla sagt, sehen wir klinisch ebenfalls, dass Patienten auf das eine nicht ansprechen – das ist ja nur eine sehr geringe Zahl – und dann auf das andere ansprechen und auch umgekehrt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rodewyk hat aber auch den pU angesprochen. Darf ich fragen, wer seitens des pU die Frage von Herrn Rodewyk beantwortet?

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Ja, ja!)

– Frau Professor Kretschmer, ja, ich habe gesehen, Sie sind hier schwer am Blättern gewesen. Deshalb war es ja gut, dass die anderen erst geantwortet haben.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir suchen Daten, ja. – Die direkte Zahl können wir Ihnen nicht nennen. Ich sehe aber hier und bekomme es von beiden Seiten bestätigt: Es sind Patienten eingeschlossen worden, die Botox erhalten haben. In allen drei Studien steht Botox erwähnt.

(Herr Dr. Rodewyk: Wie hoch ist der Anteil ungefähr? Waren es 10 Prozent, 30 Prozent, 50 Prozent?)

– Wahrscheinlich so, wie es auch in der Realität ist, würde ich vermuten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich habe es jetzt nur in Bezug auf diejenigen dabei, die diverse Vortherapien hatten. Da waren es in diesen Gruppen ab drei vorherigen Therapieversagen zwischen 6 und 8 Prozent, und dieser Anteil nimmt mit der Zahl der Vortherapien zu. Wenn es mehr Vortherapien waren, kommt irgendwann Botox dazu. Das beantwortet jetzt nicht Ihre Frage konkret; aber sie werden auch alle chronisch gewesen sein. Aber ich habe es jetzt nicht differenziert dabei.

Darf ich noch ein Wort zu den Prädiktoren sagen? Wir haben in unserer Gesamtstudienpopulation, also nicht der Teilpopulation C, versucht, Prädiktoren zu finden: mit Anzahl der Vortherapien, mit Anzahl der Tage, mit Art der Akutmedikation. Wir haben alles, was uns so eingefallen ist, als Prädiktor zu identifizieren versucht, weil das ja für alle Beteiligten sehr wichtig wäre. Die Wirkung war immer in etwa vergleichbar, sodass wir da leider im Moment keine Hinweise finden. Das wird sich dann in der Klinik zeigen, denke ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Als AkdÄ hatten Sie ja auch darauf hingewiesen, dass sich die Patientencharakteristika der Patienten mit chronischer Migräne, wie sie in der REGAIN enthalten sind, doch sehr von denjenigen mit episodischer Migräne unterscheiden. Das ist bei den Migränetagen ja fast eine Verdoppelung. Welchen Stellenwert haben denn bei der chronischen Migräne die Nicht-Migränekopfschmerzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Tatsächlich haben Patienten mit chronischer Migräne häufig begleitend einen nicht-migränösen Kopfschmerzanteil.

Frau Dr. Grell: Oder andersherum gefragt: Ist bei chronischer Migräne der Ausschluss von Kopfschmerzen, die nicht Migräne sind, eigentlich klinisch gerechtfertigt, oder müsste man bei der chronischen Migräne eigentlich beide Kopfschmerzformen bedenken und auswerten?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Schon die Definition der chronischen Migräne schließt ein, dass ein Teil der Kopfschmerztag nicht-migränös sein darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt Herr Dr. Gaul dazu.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Nein, die Definition schließt ein, dass mindestens acht Tage Migränecharakteristika haben dürfen; zu den anderen Tagen wird nichts gesagt. Sie können auch 25 Migränetage haben. Ich persönlich halte die Unterscheidung klinisch für arbiträr. Wenn man den Patienten fragt: „Wie ist es, wenn Sie Sport machen?“, dann sagt er: Ja, dann pulsiert es und wird es eine Migräne. – Das ist die kleine Migräne.

Ich mache die klinische Unterscheidung überhaupt nicht mehr; ich zähle einfach Kopfschmerztag. Das wird in der Klassifikation und in der Definition im Moment anders gehandhabt. Es gibt aber durchaus ernstzunehmende wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ebenfalls der Meinung sind, dass das keinen Sinn macht. Im klinischen Alltag, wenn man den Patienten wirklich detailliert fragt, bekommt man für viele Tage diese Differenzierung nicht hin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Dr. Gendolla.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Klinisch ist es für Patienten auch immer schwierig zu sagen, ob es ein Spannungskopfschmerz oder eine Migräne ist, weil der Schmerz oft occipital beginnt, sich im weiteren Verlauf nach vorne zieht und Patienten dann immer sagen: Ich bin hier so angespannt. – Das liegt aber an den Fasern des Trigeminus, die noch auf die HWS projizieren. Meines Erachtens ist das klinisch beste Kriterium immer, nach Folgendem zu fragen: Können Sie das tun, was Sie möchten, wenn Sie Kopfschmerzen haben? Menschen mit Migräne können das nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer hatte sich dazu noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich wollte dazu nur erwähnen, dass auch der Medikamentenübergebrauchskopfschmerz kein Ausschlusskriterium war, sondern Patienten in der REGAIN-Studie mit Übergebrauchskopfschmerz eingeschlossen werden durften.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu ergänzend noch einmal Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): In der Studie waren ja auch Patienten mit zusätzlichen Kopfschmerzen. Die 19 Tage sind ja 19 Migränetage, und darüber hinaus gab es ja, glaube ich, in der Studie zwei oder drei andere Kopfschmerztage hinzu. Diese Patienten sind also nicht ausgeschlossen worden, sondern sie waren erfasst. Ausgeschlossen waren nur Patienten mit kontinuierlichen Kopfschmerzen.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, Sie verstehen mich, glaube ich, nicht. Es geht um folgende Frage: Der pU hat Kopfschmerztage und Migränetage eingereicht und hat differenziert, also insgesamt die Kopfschmerztage oder auch nur Migränetage. Das IQWiG hat nur Migränetage ausgewertet. Ich habe mich bei der chronischen Migräne gefragt, ob das eigentlich sachgerecht ist, weil es ja zur Definition der chronischen Migräne gehört, dass man auch Kopfschmerzen anderer Genese hat. Wir wissen aus epidemiologischen Daten: Mindestens die Hälfte entsteht durch Medikamentenmissbrauch; es kann alles Mögliche sein.

Ich habe mich aus Gesichtspunkten der Patientenrelevanz schlicht gefragt, und diese Frage wollte ich an Sie weitergeben: Ist es eigentlich sachgerecht, sich bei der chronischen Migräne nur auf die Migräne an Tagen zurückziehen, oder sollte man an und für sich Migränetage und Nicht-Migräne-Tage, also insgesamt Kopfschmerztage, auswerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Reuter darauf noch einmal.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Aus klinischer Sicht muss man sagen: Für die Patienten am meisten relevant sind die Migränetage. Wie Frau Gendolla sagte, sind das die Tage, an denen die Patienten behindert sind, eingeschränkt sind, anders als mit einem Spannungskopfschmerz. Ich hatte gerade letzte Woche eine Patientin, die mir sagte: „Mit einem Spannungskopfschmerz kann ich joggen gehen, kann ich einkaufen gehen, kann ich alles machen, mit Migränekopfschmerzen nicht.“ Dies differenziert auch die klinische Relevanz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich habe noch eine Frage, die ein bisschen in die gleiche Richtung geht: Inwiefern unterscheiden sich Patienten mit chronischer und episodischer Migräne? Lilly hat für Patienten mit chronischer und mit episodischer Migräne jeweils separate Studien aufgelegt. Vom IQWiG wurden jetzt die Patienten alle zusammen in einer Metaanalyse ausgewertet. Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme

gesagt, das sei kritisch zu betrachten, weil man doch die Patienten unterscheidet, auch aus medizinischer Sicht. Ich würde das ganz gerne nochmals hinsichtlich Schweregrad etc. ausgeführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Diesen Einwand haben wir gemacht, aber wir erachten ihn nicht als so schwerwiegend, als dass dadurch die Studie weniger valide würde, weil in den Langzeitverläufen der Migräne klar ist, dass die Leute vom einen Lager ins andere wechseln und umgekehrt.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Wir haben insbesondere eine kritische Phase der Patienten zwischen 10 und 15 Tagen, 10 und 14. Das ist ein fließendes Übergewicht, innerhalb dessen wir sie nach der Klassifikation in der Regel noch als Episodiker klassifizieren, die Patienten aber viele Kriterien wie Zunahme der wöchentlichen bzw. der täglichen Medikation, Zunahme der Depression, mehr Angststörungen aufweisen. Das ist eigentlich die „Population at Risk“, wie man so schön sagt. Hier genau ist der gleitende Übergang. Ich teile Herrn Gauls Meinung, dass die bisherige Klassifikation arbiträr ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke. Ich will meine Frage an den pU hinsichtlich der potenziell langfristigen Anwendung des Medikaments in Erinnerung rufen: Sind vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant? Hinsichtlich der Patientenpopulation A möchte ich ganz gern vom pU noch einmal wissen, ob auch hier direkt vergleichende Studien bei nicht oder kaum vorbehandelten Patienten geplant sind. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich hatte Ihre Frage nicht vergessen, Herr Zahn, ich hatte sie mir nur aufgeschrieben und hätte sie spätestens im Abschlussstatement erwähnt. Aber das können wir auch jetzt sofort machen.

Hinsichtlich eines Head-to-Head-Vergleichs in Teilpopulation A sind wir gerade dabei, das zu überlegen. Das ist in der Planung; wir haben uns aber noch nicht entschieden.

Zu Langzeitdaten: Gerade heute müsste ein Presstext herausgegangen sein, dass wir neue Daten von einer halbjährigen Studie haben, die in die gleiche Richtung gehen, sowohl bezogen auf Sicherheitsaspekte als auch Wirksamkeitsaspekte. Das ist die CONQUER-Studie; auch da zeigen sich identische Ergebnisse wie in den drei anderen. Eine weitere Studie ist im Aufsetzen begriffen, womit wir eine weitere einjährige Beobachtungszeit haben werden.

Ich habe noch eine wichtige Ergänzung; ich gucke noch einmal Frau Grell an: Wir haben in der REGAIN beides ausgewertet. Wir reduzieren die Migränekopfschmerzstage, und wir reduzieren auch die Kopfschmerzstage. Für beide Aspekte liegen signifikante Effekte vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Krämer nochmals dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Eine kurze Ergänzung zu den Langzeitdaten: Die REGAIN-Studie hat eine offene Verlängerung über neun Monate; da haben wir Zwölf-Monatsdaten. Zudem gibt es eine offene Sicherheitsstudie, bei der wir auch Zwölf-Monatsdaten haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller nochmals.

Frau Dr. Müller: Ich wollte ein Missverständnis klären, was wohl aufgekommen ist, weil Sie, Frau Professor Kretschmer, meinten, Sie wären vom G-BA bezüglich der geplanten Studie so beraten worden, dass sozusagen zwei Vortherapien eine Näherung sind. Sie sind sicherlich nicht über eine

Obergrenze der Vortherapien beraten worden. Das sage ich einfach noch einmal als Klarstellung für das Protokoll. – Sie nicken, okay.

Der andere, etwas ähnlich gelagerte Aspekt ist derjenige, den wir am Anfang sehr ausführlich diskutiert haben, die Frage der Lebensqualitätsdaten, wobei Sie ja darauf hinwiesen, die ursprünglich geplanten Responderanalysen wären im Prinzip auch valide gewesen. Sie haben sie trotzdem per Amendment aus dem SAP gestrichen; damit sind die nicht mehr präspezifiziert. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, so haben Sie das damit begründet, dass die FDA nur die eine Domäne und da auch eine andere Validierung sehen wollte. Das heißt, Sie haben, wenn ich es richtig verstanden habe, obwohl Sie Lebensqualität für sehr relevant halten, was wir hier auch x-mal diskutiert haben, diese Domänen, ohne dass Sie mussten, aus dem SAP herausgestrichen. Oder hat die FDA gesagt, Sie dürfen diese Daten im CSR nicht vorlegen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, das klingt so ein bisschen danach, als hätten wir das halbherzig selber eigenständig nach Gusto gemacht; das ist natürlich bei Weitem nicht das Thema. Ein SAP ist ein SAP, und die Dinge werden solide und ordentlich gemacht. Logischerweise ist es immer eine Diskussion mit den Zulassungsbehörden: Was wird gefordert? Da zuerst mit der FDA diskutiert wurde, bevor dies mit der EMA geschah, sind das Entscheidungen, die passieren. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse in Ordnung, sind die Responderanalysen – ich gucke noch einmal nach rechts und links – sauber gemacht worden. Die Ergebnisse stellen meines Erachtens die Effekte, die wir hier in der Studie gezeigt haben, nicht in Abrede.

Oder zielt Ihre Kommentierung ein bisschen darauf, dass Sie Befürchtungen haben, die Ergebnisse, die wir vorgelegt haben, seien nicht robust genug?

Frau Dr. Müller: Wir haben ein Problem damit, dass es nicht mehr präspezifiziert ist, was daran liegt, dass Sie es aus dem SAP herausgestrichen haben. Soweit ich das jetzt verstanden habe, haben Sie es gestrichen, weil es nicht zwingend von der Zulassungsbehörde gefordert wurde, so wie von uns auch nicht gefordert wurde, zwingend sozusagen mehr als zwei Vortherapien zuzulassen. Insofern: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Müller: Das ist das, was ich mitgenommen habe. Wenn es nicht stimmt, korrigieren Sie mich noch einmal, weil ich nach wie vor nicht verstanden habe, warum Sie es gestrichen haben, wenn Sie es als valide betrachtet haben und als wichtig betrachten. Dann hätten wir die Probleme jetzt nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer noch einmal.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich ergänze hier noch einmal, weil Frau Röhrig mir gerade noch ins Ohr geflüstert hat: Aber die Domäne an sich spricht ja für sich. – Also, die Ergebnisse sind ja da. Die Ergebnisse in der Domäne sind signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Biester noch einmal dazu.

Frau Biester (IQWiG): Sie sagen zwar, die Ergebnisse seien doch da; aber wenn die Schwellenwerte infrage gestellt werden, warum auch immer, bleibt es problematisch; denn Sie lösen ja nicht auf, ob

sie infrage zu stellen wären oder nicht. Ganz davon abgesehen, dass sie auch nicht mehr präspezifiziert sind, kann man doch mit diesen Ergebnissen erst einmal nichts machen. Sie tun so, als ob diese Ergebnisse trotzdem richtig sind, und da möchte ich noch einmal klarstellen, dass das nicht unbedingt so ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Antwort Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich schaue rechts und links und gucke in etwas ratlose Gesichter, weil wir uns schwertun, diese Frage zu beantworten: Worüber reden wir hier? Wir sprechen jetzt im Augenblick über die Lebensqualität, das Paket, was mit den Migränekopfschmerzen, was mit den Begleitsymptomen passiert, also mit den ganzen migränespezifischen Ergebnissen. Da brauchen wir hier wohl nicht zu diskutieren: Sie sind robust aus drei Studien. Die Studie, die heute herausgeht, spricht ähnlich. Es ist also durchgängig erheblich belegt, dass das erstens robust ist und dass es zweitens, wie ich von den Klinikern höre, auch relevante Ergebnisse sind: Ein Drittel der Patienten haben migränefreie Monate, zwei Drittel halbieren ihren Kopfschmerz, ihre Migräne grundsätzlich. Ich glaube, darauf können wir einen Deckel machen. Diese Ergebnisse scheinen hier auch nicht in Abrede gestellt zu werden.

Jetzt dreht sich die Diskussion ein bisschen um folgende Frage: Wie ist es mit der Lebensqualität? – Hinsichtlich der Lebensqualität habe ich im Eingangsstatement gesagt: Die Patienten berichten ja selber von sich, sie fühlten sich gesünder. Das ist mal eine grundsätzliche Aussage, die die Patienten tun. Wenn man dann reinguckt, auf welcher Basis sie das tun, sagen sie: Ich kann mich besser konzentrieren, ich kann besser wieder im Beruf tätig werden, ich kann meine Alltagsaktivitäten besser durchführen, und der Umgang mit Freunden und Familie steht mir wieder näher, bei der Arbeit auch. Das heißt also, bei diesen Aspekten, die im Fragebogen abgefragt wurden, zeigen sich signifikante Ergebnisse. – Punkt.

Und jetzt kommt die Diskussion zu MIDs, zu Responderanalysen, und jetzt gehen wir in die Technik der Auswertung hinein. Wenn wir nun unterschiedliche Auswertungen haben – so ist es immer, und SAPs sind präspezifizierte Untersuchungsmethoden –, wird es im Verlauf von Diskussionen mit den Zulassungsbehörden immer Anpassungen geben. Sie werden schön protokolliert, warum man das macht und warum man vielleicht so und so vorgeht. Trotzdem bleibt ja: Die Auswertung an sich kann nicht infrage gestellt werden. Ansonsten hätte uns die FDA bzw. die EMA dies auch nicht als einen Effekt zugestanden, der in der Fachinformation aufgeführt wird. Das heißt, die Fachwelt, die für die Zulassung zuständig ist und mit denen wir sehr intensiv diskutieren, hat das für sich als akzeptables Vorgehen hingestellt. So. – Und da stehe ich jetzt, gucke Frau Biester in die Augen und sehe: Sie sind noch nicht so ganz zufrieden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Biester noch einmal. Wir drehen uns hier nämlich ein bisschen im Kreis.

Frau Biester (IQWiG): Genau. Ich will nur darauf hinweisen, dass Sie meines Erachtens die verschiedenen Themen vermischen. Sie lösen nicht auf, warum die Schwellenwerte aus dem SAP gestrichen wurden, wiederholen sich da, und damit ist es inhaltlich nicht geklärt. Das ist das Problem. Ich beziehe mich nur auf die Lebensqualitätsdaten; der Rest, die von Ihnen angesprochenen Migränetage, wird ja gar nicht infrage gestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen liegen nicht vor. – Frau Professor Kretschmer, dann würde ich Ihnen nochmals Gelegenheit geben, die nach meiner Wahrnehmung hochinteressante, hochspannende Anhörung aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke schön. – Ja, ich habe schon einiges gerade noch einmal gesagt, was ich in der Zusammenfassung äußern wollte. Ich wiederhole mich jetzt nicht.

Die Wirksamkeit von Galcanezumab steht wohl außer Frage. Es ist ein Produkt für Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben, die tatsächlich viele Therapieoptionen ausprobiert haben; sie haben wir in unsere Studie eingeschlossen. Bei ihnen konnten wir die hohe Wirksamkeit zeigen, und dies bei einem extrem hohen und günstigen Sicherheitsprofil. Das ist sehr bemerkenswert, wenn man weiß, was ansonsten zur Verfügung steht.

In Bezug auf die Lebensqualität bin ich immer noch der Meinung, dass wir sie sauber und adäquat dargestellt haben. Die erhebliche positive Wahrnehmung, die Patienten selber äußern, wenn sie mit Galcanezumab behandelt werden, ist bei dieser Erkrankung ein ganz wichtiger Aspekt: Sie sind wieder in der Lage, Urlaub mit der Familie zu machen, im Beruf tätig zu werden, und das ist meines Erachtens in der Ausrichtung ein sehr guter Gewinn für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Ich schließe hiermit die Anhörung. Sie können sicher sein, dass diese sehr spannende und interessante Anhörung nun Eingang in das weitere Verfahren hier findet. – Vielen Dank noch einmal für diese Anhörung; ich schließe sie hiermit.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr