

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Fremanezumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. September 2019
von 10:00 Uhr bis 10:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Röhrig

Frau Dr. Schwerdtner

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

Frau Dr. Maier-Peuschel

Herr Dr. Rauser

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

Herr Dr. von Hundt

Herr Kirchmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **ratiopharm GmbH:**

Frau Rath

Frau Surmund

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG):**

Herr PD Dr. Jürgens

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH:**

Frau Caesar

Herr Diessel

Herr Glanemann

Frau Schneller

Angemeldete Teilnehmerin von der Praxis Dr. med. Gendolla und der **Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DG Schmerztherapie):**

Frau Dr. Gendolla

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

Herr Prof. Dr. Reuter

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 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. Wir befinden uns im Bewertungsverfahren nach § 35 a, Fremanezumab zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen. Wir haben als Basis für das Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2019 und selbstverständlich das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir wollen uns heute in dieser mündlichen Anhörung mit der Dossierbewertung und den dazu eingegangenen Stellungnahmen beschäftigen.

Stellungnahmen haben zum einen Teva GmbH als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen von den Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. eingereicht, außerdem vonseiten der Kliniker Dr. Gendolla, auch Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie, sowie Professor Reuter und Professor Katsarava ebenfalls für die EFH, zudem weitere pharmazeutische Unternehmer: Lilly, Pharm-Allergen GmbH, ratiopharm und Novartis Pharma GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und weise wegen des Wortprotokolls darauf hin, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen und das Mikrofon benutzen. Für Teva GmbH müssten Frau Caesar, Herr Diessel, Herr Glanemann und Frau Schneller da sein – jawohl –, dann für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Jürgens – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Reuter für die EHF – jawohl –, Frau Dr. Gendolla für die Praxis Dr. Gendolla – jawohl –, für Lilly Frau Dr. Röhrig und Frau Dr. Schwerdtner – jawohl –, für Novartis Frau Dr. Maier-Peuschel und Herr Dr. Rauser – jawohl –, dann Herr Kirchmann für Pharm-Allergen – jawohl –; Herr Hundt ist entschuldigt. Für ratiopharm müssten Frau Rath und Frau Surmund da sein – jawohl – sowie für den vfa Herr Dr. Werner – jawohl. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Dies ist erkennbar nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit kontrolliert.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte für die heutige Anhörung hinzuweisen. Ich weise darauf hin, dass Sie im Stellungnahmeverfahren noch eine Reihe von Unterlagen nachgereicht haben, die dann möglicherweise auch für die Bewertung noch relevant werden könnten.

Für mich wäre interessant – das ist aber weniger an den pharmazeutischen Unternehmer als vielmehr an die Kliniker und an die Praktiker gerichtet –, wie der Stellenwert des hier zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bereits zugelassenen Antikörpern zu beurteilen ist. In der letzten Woche haben wir ja gerade hier noch eine Nutzenbewertung beschlossen. Das wird aber dann in der zweiten Runde Gegenstand der Erörterung sein. – Wer möchte für den pU beginnen? Bitte schön, Sie haben das Wort. – Ich kann jetzt leider die Namensschilder nicht lesen; da müssen wir uns irgendwie durch lautes Winken – „lautes Winken“ ist natürlich ganz toll – bemerkbar machen. Sie müssen dann eben Flaschen werfen oder irgendetwas. – Okay.

Herr Glanemann (Teva): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir heute zum Nutzenbewertungsverfahren von Fremanezumab hier Stellung beziehen und auch zu wichtigen Punkten der IQWiG-Bewertung mit Ihnen diskutieren dürfen.

Zuerst möchte ich meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Mareike Caesar, Medical Advisor für den Bereich Neurologie, zu meiner Linken Frau Schneller, Beraterin der Firma SmartStep, die uns bei der Dossiererstellung geholfen haben, und zu meiner Rechten Herr Diessel, der den Bereich Market Access leitet. Mein Name ist Sascha Glanemann; ich bin Geschäftsführer bei der Teva und zuständig für die innovative Sparte des Unternehmens.

Mir ist wichtig, Ihnen heute zu erläutern, dass wir mit Fremanezumab eine hochwirksame Substanz haben, die wie die anderen beiden CGRP-Antikörper die Migräneprophylaxe stark verbessern werden, dass Fremanezumab durch die Möglichkeit der Quartalsapplikation das therapeutisch Feld der CGRP-Antikörper sinnvoll ergänzt und dass wir aufgrund der für uns neuen Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie unsere Studiendaten neu eingereicht haben. Die nachgereichten Analysen bestätigen, dass Fremanezumab eine gute und sehr wirksame Substanz in der Migräneprophylaxe ist.

Zuerst einmal: Fremanezumab ist zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Teva hat den Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier durch drei randomisierte klinische Studien ausgewertet, und zwar die extra für HTA-Bewertungen angefertigte FOCUS-Studie, welche Patienten mit chronischer und episodischer Migräne mit zwei bis vier Vortherapien untersucht hat, und die zwei HALO-Studien, eine für Patienten mit chronischer Migräne und eine für Patienten mit episodischer Migräne mit bis zu einer Vortherapie. Unser Studienprogramm bildet somit Migränepatienten aller Schweregrade ab.

Ich möchte nur ein paar Worte zu der neuen Dateneinreichung und dazu erläutern, warum wir diese Angaben in dieser Auswertungsform erst jetzt einreichen. Der G-BA hat in dem Anwendungsgebiet von Fremanezumab drei Patientenpopulationen unterschieden. Ich möchte mich hier auf die Patientenpopulation c) konzentrieren, weil diese dem klinischen Einsatzgebiet aus unserer Sicht am nächsten kommt. Für unser Nutzendossier wurden Daten aus der FOCUS-Studie für die Patientenpopulation c) selektiert. Diese Patienten wurden über eine vorherige Einnahme von Valproinsäure selektiert. Diese Selektion entspricht der Arzneimittelrichtlinie, die Valproinsäure im Off-Label-Einsatz in Deutschland erst dann vorsieht, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

Das IQWiG hat nun in seiner Bewertung ausgeführt, dass in der Teilpopulation c) solche Patienten als relevant anzusehen sind, die ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit unter mindestens zwei Vortherapien aus den bekannten Wirkstoffklassen aufweisen. Diese für uns neue Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie, wie sie für die anderen jeweiligen Hersteller der CGRP-Verfahren festgelegt wurde, war für Teva so nicht bekannt. Selbstverständlich haben wir den Beschluss in Bezug auf Erenumab vom 2. Mai 2019 zur Kenntnis genommen; dieser trat jedoch erst zwei Wochen vor Inverkehrbringen von Fremanezumab am 15. Mai in Kraft. Das war etwas kurz, um die Daten neu auszuwerten. Die Entscheidung zu Galcanezumab war zu diesem Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht veröffentlicht einsehbar. Eine generelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war für uns daher nicht ableitbar.

Nun, wie dem auch sei – ich glaube, das ist wichtig –, wir begrüßen das –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da wäre eine Beratungsanforderung auch mal hilfreich. – Entschuldigung, ich wollte Sie nicht unterbrechen.

Herr Glanemann (Teva): Darauf können wir gerne gleich eingehen. Wir hatten ja zwei Beratungsverfahren mit Ihnen. – Aber meines Erachtens ist noch ganz wichtig, dass wir diese neue Definition begrüßen. Wir halten sie auch in der Sache für richtig. Daher gibt es auch kein Kontra von unserer Seite

zu dieser Definition. Wir haben unsere FOCUS-Studie entsprechend ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass Fremanezumab auch unter dieser Definition eine gute und sehr wirksame Substanz in der Migräneprophylaxe ist: Wir zeigen Verbesserungen bei vielen Morbiditätsparametern, der Lebensqualität, der Reduktion der Akutmedikation, der besseren Arbeitsfähigkeit, und dies sowohl bei Patienten mit episodischer als auch solchen mit chronischer Migräne. Insofern sieht Teva die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorgelegten Studie und der nachgereichten Analysen als gerechtfertigt an.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich nun gerne Frau Schneller das Wort geben, die ein paar Details zur Population c) beitragen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Bitte schön.

Frau Schneller (Teva): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte die Ergebnisse der neuen Datenauswertung zur Population c) kurz vorstellen und dann auch auf die Population a) und darauf eingehen, warum wir hier zusätzliche Ergebnisse eingereicht haben.

Die Population c) wurde, wie vom IQWiG gefordert, analog zu den anderen CGRP-Verfahren aus der FOCUS-Studie selektiert. Hier wurden die Patienten mit fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit auf mindestens zwei Vortherapien aus den vier bekannten Wirkstoffklassen selektiert. In den nachgereichten Auswertungen zu der Patientenpopulation c) können Sie sehen, dass doppelt so viele Patienten ihre Migränetage pro Monat halbieren konnten, die Kopfschmerztage um drei Tage pro Tag gesenkt werden, die Patienten drei Tage pro Monat weniger Akutmedikation einnehmen müssen und die Begleitsymptomatik wie Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie um circa zwei Tage pro Monat verringert wird. Der MIDAS zeigt eine Verbesserung im Grad der Behinderung in Bezug auf die Migräne, ebenso, dass doppelt so viele HIT-Responder beobachtet werden können und letztlich signifikant mehr Patienten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, gemessen am MSQoL.

Für die Population a), also Patienten mit keiner oder einer Vortherapie, für die die Daten nicht aus einer direkt vergleichenden Studie gewonnen werden konnten, mussten wir sehr tief in die Daten schauen. Wir konnten aus den zusätzlich gegebenen Begleitmedikationen bei immerhin 20 Prozent der Patienten eine Auswertung vornehmen. Hierunter leiden circa 57 Prozent der Patienten an chronischer Migräne. Prinzipiell sind die Gruppen stratifiziert gewesen, aber zugegeben, es erfolgte kein Therapieneustart.

Wir werten im Addendum zur Stellungnahme einen Vergleich der bestehenden Migräneprophylaxe zusätzlich zu Fremanezumab oder Placebo aus, also eine sogenannte Add-on-Therapie. Diese Add-on-Therapie ist durch die Fachinformation gerechtfertigt und belegt den Zusatznutzen von Fremanezumab in dieser klinisch sehr relevanten Population. Diese Add-on-Therapie haben wir ausgewertet, weil klinische Experten uns darum gebeten haben. Auch in dieser Population hilft eine Fremanezumab-Therapie, weil sich metaanalytisch zeigt, dass doppelt so viele Patienten ihre Migränetage pro Monat halbieren können, Patienten zwei Tage pro Monat weniger Kopfschmerzen erleiden und Patienten zwei Tage pro Monat weniger migränespezifische Akutmedikation einnehmen müssen.

Mit welchen Patienten haben wir es grundsätzlich zu tun? Die Patienten in den Fremanezumab-Studien litten seit circa 20 Jahren an Migräne. In der FOCUS-Studie wiesen die Patienten zu Studieneinschluss durchschnittlich circa 14 Kopfschmerztage und 14 Migränetage auf. In den HALO-Studien hatten die Patienten mit chronischer Migräne im Durchschnitt 20 Kopfschmerztage und 16 Migränetage, die Patienten mit episodischer Migräne elf Kopfschmerztage und neun Migränetage. Wir haben es somit mit einer schwer betroffenen Patientenpopulation zu tun.

Die nachgereichten Daten unterstützen den Zusatznutzen für die Patientenpopulation c), und wir sehen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die nachgereichten Daten für die Population a) zeigen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann richte ich als Erstes folgende Frage an die Kliniker und an die Praktiker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert der hier zu beurteilenden Substanz gegenüber den beiden anderen Antikörpern? – Ich würde einfach mit Herrn Reuter beginnen wollen; dann hören wir Frau Gendolla und Herrn Jürgens. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Aus meiner Sicht, aus unserer Sicht der EHF, ist der Stellenwert ähnlich zu den beiden zugelassenen Substanzen bzw. auch mit positivem Votum des G-BA versehenen Substanzen Erenumab und Galcanezumab. Die Studienlage, das Studienprogramm ist weitestgehend identisch, mit Nuancenunterschied in der Auswertung und der Inklusion und Exklusion von Patienten. Im Großen und Ganzen muss man sagen, gerade durch die FOCUS-Studie, die jetzt auch in dieser Therapieversagerpopulation zitiert wurde: In Bezug auf Patienten, die auf zwei bis vier Klassen versagt haben, sind die Ergebnisse aus meiner Sicht gleichrangig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht noch eine ergänzende Frage. Was mich etwas erstaunt hat, war die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppe a). Wie wird das von Ihnen eingeschätzt? Das sehe ich doch als ziemlich kühles Steilwandfahren an, ohne damit einer endgültigen Bewertung vorgreifen zu wollen.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich ziehe mich jetzt auf die rein wissenschaftliche Sicht zurück. Auch wenn es aus meiner Sicht durch die Studie jetzt Hinweise dafür gibt, dass auch bei Patienten, die stabil Begleitprophylaxe einnehmen, Fremanezumab in dieser Population erfolgreich ist, muss ich aus wissenschaftlicher Sicht sagen, dass man sich hier eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Studie wünschte, um aus wissenschaftlicher Sicht die Aussage zu untermauern. Nichtsdestotrotz, für den Praktiker in der klinischen Anwendung heißt das, dass auch Patienten, die schon andere Medikation nehmen, eben add-on zusätzlich Fremanezumab einnehmen können und man immer noch eine berechtigte Chancen hat, dass dieses Medikament wirkt.

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

Frau Dr. Gendolla: Ich nehme Sie jetzt einmal mit in die Praxis, zusätzlich zu dem, was Herr Reuter geäußert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, bitte nicht. – Mich bitte nicht.

Frau Dr. Gendolla: Ich nehme Sie in meine Gedankenwelt mit. – Zusätzlich zu dem, was Professor Reuter sagt, dass die Studien marginal unterschiedlich, aber die Ergebnisse ja gleich gut für alle drei Substanzen sind, brauchen wir in der Praxis Vergleichssubstanzen. Außerdem ist für mich als Ärztin dieses Konzept einer Dreimonatstherapie sehr angenehm, weil ich eben Patienten dann für lange Zeit auf die wirksame Substanz einstellen kann.

Ich habe in der Formulierung zu den Vortherapien, die Sie in dieser Bewertung hatten, nicht verstanden, wo der Stellenwert von Valproat ist. Ich habe als praktisch tätige Ärztin nicht verstanden: Gilt Va-

lproat jetzt als notwendige Vortherapie vor Antikörpern, oder sind die zugelassenen Antikörper Valproat nachrangig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wir sind hier nicht, um Verständnisfragen zu beantworten, sondern Sie müssen unsere Fragen beantworten, und wir ordnen das ein. – Herr Jürgens, bitte.

Herr PD Dr. Jürgens (DMKG): Auch aus Sicht der DMKG können wir sagen, dass wir die Daten für Fremanezumab als gleichwertig mit den Daten aus der CONQUER-Studie für das Galcanezumab und der LIBERTY-Studie für das Erenumab sehen. Herr Reuter hatte schon gesagt, dass es Nuancen im Studiendesign in der Auswertung sind. Insgesamt bilden diese Studien die im Alltag für uns relevante Klientel des refraktären Patienten realistisch ab, sodass wir eben für den klinischen Alltag doch von einem deutlichen Nutzen für die Patienten ausgehen.

Was die Datenlage für die Vergleichsgruppe a betrifft, also diejenigen Patienten, die die Kombination aus dem Fremanezumab und einer Medikation aus der Vergleichsgruppe a eingenommen hatten, so kann ich mich den Äußerungen von Herrn Reuter für die DMKG ebenfalls nur anschließen, dass dies aus wissenschaftlicher Sicht sicherlich nicht den Kriterien genügt, die wir an eine randomisierte kontrollierte Studie anlegen, dass es aber durchaus eine im Alltag für uns relevante Population sein kann. Dies gilt insbesondere deshalb, da Patienten uns eben nicht nur dieses Schwarz-Weiß-Denken erlauben, 50 Prozent besser/schlechter, sondern weil wir im Alltag eben auch Patienten sehen, die subtherapeutische Effekte beschreiben, die also sagen, dass sie sich um 30 bis 40 Prozent bessern. Dies kann bei einem doch refraktären Patientengut für den Patienten relevant sein, wird aber eben unseren wissenschaftlichen Studienkriterien doch nicht ganz gerecht, sodass wir auch für diese Patienten in dem Fall dort therapeutische Optionen sehen.

Wenn ich noch einen weiteren Punkt ansprechen darf: In dem Dossier fiel auf – das hatte Frau Gendolla auch gerade angesprochen –, dass Valproat dort vorrangig vor den Antikörpern gesehen wird.

(Frau Dr. Gendolla: Nachrangig gesehen wird!)

– Nachrangig gesehen wird; Entschuldigung.

Wir sehen da doch eine konfliktäre Situation mit dem laufenden Stellungnahmeverfahren zu Valproat im Off-Label-Nutzen bei der Migräneprophylaxe, weil dort klar ausgeführt wird, dass die zugelassenen Therapien vor Nutzung von Valproat allesamt ausgeschöpft sein müssen und in der jüngst veröffentlichten Version auch die Antikörper explizit erwähnt werden, sodass wir hier einen Konflikt zu der Medikamentenreihung im Dossier und dem laufenden Stellungnahmeverfahren für Valproat sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, damit sind wir bei folgendem Punkt; deshalb habe ich das eben so ein bisschen abgebugelt: Es läuft das OLU-Verfahren zu Valproat, und dem kann ich ja nicht vorgreifen. Wenn Sie es jetzt schon ansprechen, dann ist die Frage, an die Praktiker gerichtet: Wo setzen Sie denn in der klinischen Praxis ganz konkret Valproat ein? Wir ziehen jetzt nicht das Stellungnahmeverfahren Valproat vor; aber vielleicht können wir für dieses Stellungnahmeverfahren hier etwas lernen; denn da hören wir ja durchaus Unterschiedliches, je nachdem, welches Stellungnahmeverfahren gerade betrieben wird. – Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Das kann ich klar sagen: Last-Line, vollkommen klar. So habe ich mich auch bei Erenumab schon klar geäußert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist es aus meiner Sicht absolut Last-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Bei anderen Populationen, bei Männern oder bei Frauen im nicht gebärfähigen Alter, ist es diskussionswürdig; aber hinsichtlich dieses Nebenwirkungsspektrums ist es für diese Population, die ich gerade geschildert habe, aus meiner Sicht absolut Last-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben Sie genauso auch beim letzten Mal gesagt. Und das wird von den anderen geteilt? – Okay. – Dann Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe zunächst eine Nachfrage zu dem, was die Kliniker gerade gesagt haben, zur Fragestellung a. Sie haben gesagt, dass die Studien nicht den wissenschaftlichen Kriterien genügen, aber für den Alltag durchaus Erkenntnisse bringen; so habe ich das zumindest verstanden. Wir sind hier anders als bei Fragestellung c in der Situation, dass für die Patienten noch Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Sie haben in der Studie gerade eine Vortherapie bekommen, und in der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind vier Wirkstoffklassen genannt, also noch drei weitere. Würde man in dieser Situation, die Menge der Kopfschmerztag und Migränetage berücksichtigend, nicht eher sagen, dass man die Therapie wechseln würde, sodass eine Studie, innerhalb derer man die Therapie bei den Patienten wechselte, eigentlich auch wissenschaftlichen Kriterien genügen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Jeder schiebt es auf den anderen. – Herr Reuter, Sie müssen antworten.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Primär: Die Phase-III-Studien, die HALO-Studien, sind lege artis gemacht, das möchte ich wirklich betonen. Bedenken haben wir hinsichtlich der Auswertung der Patienten, die stabile Vortherapie haben, die nicht erfolgreich war. Da würde man sagen, dass diese 20 Prozent einfach nicht ausreichend sind; das ist aus meiner Sicht keine A-priori-Hypothese.

Sie fragen, ob man wechseln würde. Es gibt die Variante A, zu wechseln, ausgenommen dann, wenn der Patient Kontraindikationen bzw. negative Vorerfahrungen oder nicht tolerable Nebenwirkungen hat. Dann könnte man im praktischen Alltag natürlich auch einen monoklonalen Antikörper einsetzen. In Deutschland ist es eher so, dass die Patienten Komedikationen, also zwei Substanzen für eine Indikation, eher kritisch gegenüberstehen; das ist im Ausland anders. Bei uns würde man daher eher wechseln, es sei denn, der Patient hat eine Komorbidität, braucht beispielsweise Amitryptilin wegen Depressionen und hat dann noch ein anderes Medikament zur Migräneprophylaxe. Aber der primäre Ansatz wäre wahrscheinlich – bei aller Zurückhaltung –, erst einmal das Präparat zu wechseln und dann add-on zu therapieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi? – Danke. Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine andere Frage, die die Dosierung von Fremanezumab betrifft. Es gibt ja zwei Dosierungsoptionen, die eigentlich gleichwertig in der Fachinformation stehen. Gibt es irgendwelche Kriterien, anhand derer man die eine oder die andere wählt, oder gibt es da Unterschiede? Dies ist auch eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Kliniker zuerst und dann der pU. Wer möchte? – Herr Jürgens, bitte.

Herr PD Dr. Jürgens (DMKG): Angesichts der Daten muss man sagen, dass die monatsweisen Gaben in allen Studien fraktionell besser wirksam sind als die quartalsweise Gabe. Dies erreicht aber

keine statistische Signifikanz, sodass wir sie im Alltag als gleichwertig ansehen. Für die Patienten bedeutet das eine Flexibilisierung der Therapie, sodass zum Beispiel diejenigen Patienten, die beruflich bedingt viel unterwegs sind, die Möglichkeit haben, eine dreimonatliche Gabe anzuwenden. Das wäre im Prinzip der Hauptvorteil, den wir bei einer gleichwertigen Wirksamkeit sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung durch den pU. Das ist ja eben schon angesprochen worden. – Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pU zur Patientengruppe c). Da hat der G-BA als zVT BSC bestimmt. Waren in der Studie FOCUS die entsprechenden Maßnahmen erlaubt, zum Beispiel Akupunktur oder psychologische Therapien, und wenn ja, inwieweit wurden sie von den Patienten umgesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Diessel.

Herr Diessel (Teva): Es war keine Therapie beim multimodalen Ansatz als Begleittherapie explizit vorgeschrieben; es waren aber auch keine Therapien ausgeschlossen. Das heißt, es sind sicherlich Patienten dabei, die Akupunktur und weitere nicht medikamentöse Maßnahmen erhalten haben; es war aber nicht explizit Voraussetzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Liegen bei Ihnen entsprechende Dokumentationen vor? Können Sie uns so etwas einreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU.

Herr Diessel (Teva): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch ein paar spezifische Fragen zu Ihren nachgereichten Daten. Wir haben sie uns natürlich schon einmal angeschaut.

Sie haben in Ihrem Addendum zu Modul 4 einerseits die Daten der beiden Dosierungen getrennt ausgewertet, also die beiden Fremanezumab-Arme mit den verschiedenen Dosierungen, andererseits aber auch gemeinsam. In den Subgruppenanalysen, die Sie ebenfalls zusätzlich eingereicht haben, findet sich aber nur ein Interaktions-p-Wert. Jetzt haben wir uns gefragt: Wo kommt dieser Wert her? Kommt er aus einem der beiden Fremanezumab-Arme, also aus dem Vergleich von Placebo mit einem der beiden Fremanezumab-Arme, oder kommt er aus dem Vergleich von Placebo mit dem zusammengefassten Fremanezumab-Arm?

Wir haben das versucht nachzurechnen und sind zu dem Schluss gekommen, dass es eigentlich gar keine dieser Optionen sein kann. Deswegen frage ich nach, was Sie da gemacht haben. Das ist auch insofern relevant, weil Sie nur für diejenigen Subgruppenanalysen, für die eine signifikante Interaktion vorhanden war, die Ergebnisse geliefert haben. Das heißt, wir können das noch nicht einmal insgesamt nachrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Schneller (Teva): Da müssen wir noch einmal genauer nachschauen, worauf dieser Interaktionstest basiert; das liegt jetzt aktuell noch nicht vor, sodass wir dies nachreichen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte bis Ende dieser Woche. – Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Nachfrage dazu: Dann wären natürlich eigentlich drei Interaktions-p-Werte zu erwarten, wenn man drei verschiedene Optionen durchrechnet. Hilfreich wäre es dann auch, tatsächlich die gesamten Subgruppenanalysen zu haben, um das auch nachvollziehen zu können.

Eine weitere Frage habe ich noch. Sie betrifft die Rücklaufquoten zu dem Endpunkt „Migränetage, Reduktion um mindestens 50 Prozent“. In der Studie war es so geplant, dass alle Patienten in die Auswertung eingehen, die mindestens zehn Tage im Monat das Migränetagebuch ausgefüllt haben. Mehr Informationen als diejenige, wie viele das waren, haben wir auch nicht. Um insgesamt abschätzen zu können, wie die Situation hinsichtlich der fehlenden Werte ist, wäre es sicherlich hilfreich, eine Art Häufigkeitstabelle zu haben, wie viele Patienten wie oft in ihr Tagebuch eingetragen haben, um das nachvollziehen zu können.

Der letzte Punkt, den ich noch habe, ist die Anmerkung, dass es zu den nachgereichten Daten keine Patientencharakteristika gibt. Es ist sicherlich üblich, dass man das mit darstellt, und es ist auch für die Bewertung nicht ganz irrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneller.

Frau Schneller (Teva): Auf die erste Frage zu den fehlenden Werten Bezug nehmend: Wir haben die „Last-Observation Carried-Forward“-Methode verfolgt. Patienten ohne Baseline-Wert wurden von der Analyse ausgeschlossen, für alle anderen Patienten wurde LOCF angewendet. Insgesamt waren da relativ geringe Inputationsraten notwendig, höchstens 10 Prozent. Auch bei dem Kopfschmerztagebuch der FOCUS-Studie sind wir da bei den Therapie-Armen Fremanezumab bei 2 bzw. 3 Prozent.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke. Wenn Sie ohnehin Daten nachreichen, wäre es vielleicht gut, wenn Sie eine entsprechende Aufstellung dazulegen könnten. – Danke.

Frau Schneller (Teva): Zu Ihrer zweiten Anmerkung bezüglich der Baseline-Charakteristika: Dies reichen wir selbstverständlich auch noch bis Ende der Woche nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Also, Sie merken, in welche Richtung die Fragen von Herrn Vervölgyi gehen. Vor diesem Hintergrund ist es in Ihrem Interesse, wenn das nachgereicht wird. – Okay.

Weitere Fragen? – Keine. Das ist kein schlechtes Zeichen, wobei mir immer noch die Patientenpopulation a) im Kopf herumgeht, aber gut. Damit müssen wir uns noch beschäftigen. – Wenn es keine Fragen mehr gibt, brauchen wir jetzt meines Erachtens nicht lange zusammenzufassen. Aber Sie haben noch einmal die Möglichkeit, kurz darzustellen, was sich aus Ihren nachgereichten Unterlagen alles so ergibt. Dann werden wir das zu bewerten haben.

Herr Glanemann (Teva): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die offene Diskussion, die recht kurz war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seien Sie froh! Also, fragen Sie mal Herrn Reuter, was das möglicherweise bedeuten könnte, und dann ist es okay.

Herr Glanemann (Teva): Daher möchte ich gerne nochmals die relevanten Punkte aus unserer Sicht zusammenfassen. Insofern glauben wir, dass Fremanezumab mit den nachgereichten Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation c) bekommen sollte, da wir die gerade diskutierten relevanten Punkte erreicht haben.

Was die Population a) angeht, so ist auch von unserer Seite absolut klar, dass die Quantifizierung hier schwerfällt und dass die Daten auch nicht ideal sind. Wir haben sie trotzdem im Sinne der Transparenz vorgelegt; ich glaube, auch das sollte berücksichtigt werden. Das HALO-Programm ist jenes Programm, das zur Zulassung des Produktes geführt hat. Die Datentransparenz darzustellen halten wir daher im Sinne der Patienten für richtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt relativ kurz, aber trotzdem zielorientiert Rede und Antwort gestanden haben. Ich erbitte dringend, bis Freitag die von Herrn Vervölgyi angesprochenen ergänzenden Unterlagen vorzulegen. Danke, dass Sie da waren. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:38 Uhr