



Mündliche Anhörung

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

hier: Erenumab D-669

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 6. September 2021

von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Ehrlich
Herr Hentschke
Frau Finkes

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

Herr Nass
Herr Dr. Wagner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lundbeck GmbH:**

Herr Dr. Löhr
Herr Dr. Domdey

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Köhler
Herr Maaske

Angemeldete Teilnehmende der **European Headache Federation (EHF):**

Herr Prof. Dr. Reuter

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
e. V.:**

Herr PD Dr. Gaul
Herr PD Dr. Jürgens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **TEVA GmbH:**

Frau Kunert
Herr Diessel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ratiopharm GmbH:**

Frau Schneller
Frau Rath

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist Montag und damit wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit Erenumab, Indikation Migräneprophylaxe in der Kurzform. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli 2021. Wir haben es mit einem §-14er-Verfahren wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu tun. Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, das ist Novartis Pharma GmbH, dann von Lilly Deutschland, von AbbVie GmbH & Co. KG, von TEVA GmbH, ratiopharm GmbH und Lundbeck GmbH. Von den Fachgesellschaften haben die EHF und die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V., also die DMKG, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die lästige Anwesenheitskontrolle durchführen. Es müssten da sein für Novartis zum einen Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Ehrlich, Herr Hentschke und Frau Finkes, für die EHF Herr Professor Dr. Reuter, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Lempert, für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Gaul – Herr Gaul? –

(Zuruf: Der ist nicht da! Ich vertrete heute die DMKG; Jürgens ist mein Name!)

– Jawohl, dann sind Sie Herr Privatdozent Dr. Jürgens. Danke schön. – Dann für Lilly Herr Nass und Herr Dr. Wagner, Herr Dr. Löhr und Herr Dr. Domdey für Lundbeck, Frau Dr. Köhler und Herr Maaske für AbbVie, Frau Kunert für TEVA.

(Zuruf: Ist nicht anwesend!)

– Dann aber Herr Diessel; okay, wunderbar. Frau Schneller und Frau Rath für ratiopharm und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben. Wer macht das, Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau, das übernehme ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Sie haben es gesagt: Wir sprechen heute über Erenumab in der Migräneprophylaxe und ganz besonders über die HER-MES-Studie; wir haben hier neue wissenschaftliche Erkenntnisse.

Ich möchte zunächst das Team vorstellen, mit dem wir heute an der Anhörung teilnehmen. Sie sehen rechts von mir Monika Finkes, verantwortlich für das Dossier und gesundheitsökonomische Fragen, links von mir Marc Ehrlich; er hat diese Studie aus der Medizin über die letzten Jahre betreut und ganz außen Herr Christian Hentschke, unser Statistiker, der die Studie von der statistischen Seite betreute.

Ich möchte in meinem Eingangsstatement kurz auf drei Fragen eingehen, zunächst zur HER-MES-Studie. Wie kam es zu der Studie? Wie sieht diese Studie aus? Dann: Welche Ergebnisse hat diese Studie? Zum Schluss möchte ich auf das Thema Lebensqualität in dieser HER-MES-Studie ein besonderes Augenmerk legen.

Zur ersten Frage: Wie sieht die Studie aus? Wie kam es dazu? Wir saßen hier 2019 schon einmal für Erenumab zusammen. Damals haben wir über Patienten gesprochen, bei denen gängige Präparate zur Prophylaxe bei Migräne schon ausgeschöpft waren. Damals haben wir über

die LIBERTY-Studie geredet. Das war eine Studie versus Best Supportive Care, die zVT in dieser Population. Der G-BA hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Parallel haben wir begonnen, eine zweite Studie aufzusetzen. Das ist die HER-MES-Studie, über die wir heute reden. Das ist eine Studie im Vergleich zu einer aktiven Vergleichstherapie. Wir reden hier über eine andere Patientenpopulation, nämlich über Patienten, bei denen andere Präparate zur Vorsorge bei Migräne noch nicht ausgeschöpft sind bzw. noch infrage kommen.

Wie sieht die Studie im Detail aus? Wir haben sie eigens für das AMNOG aufgesetzt, deshalb auch nur mit deutschen Zentren durchgeführt. Es gab mehrere Beratungen mit dem G-BA, in denen wir diese Studie diskutiert haben. Wir haben über Design, Endpunkte und auch über die Studiendauer geredet. Im Ergebnis liegt nun Evidenz für eine weitere Patientengruppe vor, und zwar im direkten Vergleich mit Topiramaten. Wie können nun die Ergebnisse der HER-MES-Studie bewertet werden? Erenumab zeigt eine klare Überlegenheit gegenüber Topiramaten, und zwar auf der einen Seite bei den Migränetagen. Unter Erenumab sind es signifikant weniger Migränetage. Auf der anderen Seite war Erenumab sehr verträglich. Die Nebenwirkungen waren geringer, und es gab mehr Patienten unter Erenumab, die ihre Medikation fortführen konnten. Im Dossier haben wir daraus einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen insgesamt nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der aber mindestens beträchtlich ist.

Zum Schluss möchte ich ein besonderes Augenmerk auf die Lebensqualität werfen. Es besteht so weit Einigkeit, dass sich im HIT-6 ein signifikanter Vorteil zeigt, der auch klinisch relevant ist. Die Frage ist nur: Wo wird der HIT-6 zugeordnet? Als wir 2019 hier zusammen waren, haben wir diese Frage diskutiert und damals – und so war es auch in der damaligen Beratung – ist es der Lebensqualität zugeordnet worden. So haben wir es auch in diesem Dossier umgesetzt. In der Studie war noch ein weiterer Endpunkt zur Lebensqualität, auch vom G-BA in Beratungen immer wieder angeregt, nämlich der SF-36. Wir sehen hier, wenn wir uns die Responderanalysen anschauen, ebenfalls einen Zusatznutzen in der Lebensqualität; denn wir alle hier im virtuellen Raum wissen – das ist momentan auch Gegenstand der Diskussion –, welche Responseschwellen wir uns bei der Lebensqualität anschauen. Ich denke, das ist ein separates Verfahren im Stellungnahmeverfahren zu den neuen Modulvorlagen. Schauen wir uns konkret an, wie die Situation in der HER-MES-Studie ist. Wie sieht es beim SF-36 aus? Wir haben hier eine Responseschwelle, die präspezifiziert war, die gut validiert und etabliert ist, auch schon in mehreren Verfahren des G-BA so akzeptiert wurde. Daher zeigt Erenumab auch Vorteile bei der Lebensqualität, und zwar sowohl bei einem krankheitsspezifischen als auch bei einem allgemeinen Fragebogen zur Lebensqualität.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Mit der HER-MES-Studie gibt es nun eine weitere Studie für Erenumab, und zwar im Vergleich mit einem anderen Präparat, mit dem Topiramaten. Die Studie ist unter Beratung des G-BA für die Bedürfnisse des deutschen AMNOG aufgesetzt worden, ausschließlich in deutschen Zentren. Wir sehen klare Vorteile im Vergleich zu Topiramaten bei der Morbidität, den Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich daher aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Erenumab für eine weitere Patientengruppe. – Vielen Dank. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Mühlbauer von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat sich als Erstes gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. Guten Morgen, Herr Hecken! Guten Morgen, liebe Runde! Ich danke Herrn Wasmuth für die kurze und knackige Darstellung, sodass wir schnell in die Diskussion einsteigen können. Ich mache wieder einige methodische Vorbemerkungen, und Herr Lempert wird dann noch ein wenig die Sicht des Kliniklers beisteuern, damit wir auch aus patientenrelevanter Sicht eine Stellungnahme haben.

Die AkdÄ hat keinen Zweifel an der Effektivität von Erenumab in der Migränetherapie respektive -prophylaxe. Die Frage ist: Wo ist der therapeutische Stellenwert? Wir haben ein wenig

Kopfschmerzen – das ist schon fast lustig – mit dem Design dieser Studie. Das Wesentliche ist, dass der primäre Endpunkt und all die Dinge, die Herr Wasmuth zur Effektivität genannt hat, sekundäre Endpunkte gewesen sind. Aber wir schauen auf den primären Endpunkt; das waren die Studienabbrüche. Die Studienabbrüche waren unter der Vergleichstherapie signifikant häufiger als unter Erenumab. Aber wir haben das Gefühl, dass der weitere Verlauf der Patienten in dieser Studie nicht der klinischen Wirklichkeit entsprach; denn im Laufe der Studie durfte nicht auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden, was bei Patienten, die diese Prophylaxe benötigen, selbstverständlich üblich ist. Damit blieb es quasi bei unbehandelten Patienten. Auffallend ist, dass die Abbrüche insbesondere zu Beginn der Therapie – ich glaube, es war vorwiegend in den ersten sechs Wochen – auftraten. Das bedeutet, dass in der Erhaltungsphase im Topiramat-Arm in dieser Studie ein großer Teil der Patienten unbehandelt war. Dementsprechend glauben wir, dass diese Unterschiede herausarbeitbar sind, aber wir glauben nicht, dass sie dem täglichen Versorgungsstand in den Kliniken entsprechen, weil die Patienten selbstverständlich, wenn sie es benötigen, mit einer Alternative, mit einem alternativen Versuch, weiterbehandelt werden.

Wenn Herr Lempert das aus klinischer Sicht ergänzen möchte, dann wäre ich dankbar. Ich denke, er könnte das unterstützen, was die AkdÄ getextet hat. Zusammenfassend kommen wir tatsächlich nicht zu diesem beträchtlichen Zusatznutzen. Wir halten den nach wie vor für nicht quantifizierbar und insbesondere durch die Studie, durch das Design, allenfalls für einen Anhaltspunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Lempert zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ja, gerne. Guten Morgen. – Wenn man in die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Migränetherapie, Migräneprophylaxe schaut, dann wird dort großer Wert darauf gelegt, die Substanzen individuell auszusuchen, und zwar nach den Komorbiditäten, die man mitbehandeln will, beispielsweise Bluthochdruck – wenn man Beta-blocker auswählt, würde man den mitbehandeln – und natürlich auch nach den erwarteten Nebenwirkungen. Da ist die Leitlinie sehr ausführlich, dass man aus dieser breiten Palette eine individualisierte Therapie auswählen soll. Das war in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen. Der G-BA hätte natürlich die Möglichkeit belassen, weil all die Substanzen angeboten wurden. Aber in der Studie wurde allein auf Topiramat zurückgegriffen. In der klinischen Praxis machen wir Dosisanpassungen, wenn wir Nebenwirkungen oder eine nicht ausreichende Wirkung vermuten. Auch das war im Topiramat-Arm praktisch nicht möglich. Natürlich – das hat Herr Mühlbauer schon gesagt – würden wir eine alternative Substanz eindosieren, wenn die erste nicht vertragen wurde. Tatsächlich gab es hier einen großen Anteil unbehandelter Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lempert. – Jetzt hat sich der pharmazeutische Unternehmer in Gestalt von Frau Finkes zur Replik gemeldet. Ich würde aber auch Herrn Professor Reuter und Herrn Dr. Jürgens die Möglichkeit geben, auf diesen Vortrag der AkdÄ zu replizieren, wenn Sie es denn möchten, bevor Frau Bickel und Herr Carl mit Fragen kommen. Als Erstes Frau Finkes vom pharmazeutischen Unternehmer, von Novartis Pharma. – Bitte schön, Frau Finkes.

Frau Finkes (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Lempert, Sie sprechen einen wichtigen Punkt an. Wir haben uns das Thema Folgetherapien und wie wir am besten damit umgehen auch näher angesehen. Uns ist wichtig, festzuhalten, dass in der gesamten Studie jeder Patient immer mit seiner Akutmedikation versorgt war; die konnte man immer nehmen. Es ist so: Die zVT wurde festgelegt. Die zVT ist Topiramat und kein Mix aus verschiedenen Prophylaxen. Man möchte hier einen klaren Arzneimittelvergleich zwischen Erenumab und Topiramat. Wir haben das Thema der Folgeprophylaxe in den verschiedenen Beratungsgesprächen thematisiert, wie wir damit am besten

umgehen können. Auch da wurde uns bestätigt, dass es wegen der Kürze der Studie – es sind nur 24 Wochen – in Ordnung sei, dass die anschließende Behandlung der Patienten im weiteren Verlauf der Studie mit Akutmedikation erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Finkes. – Ich schaue einmal: Herr Reuter oder Herr Jürgens, haben Sie etwas dazu zu bemerken?

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich will gern dazu einfügen: Zum einen, wenn man die Vergleichsdaten sieht, die Effektivität, muss man sagen, immerhin 60 Prozent der Patienten haben Topiramat gehabt und auch über 90 mg und darüber hinaus zur Stellungnahme: Die klinische Realität ist nicht so; und da muss ich dem Kollegen Thomas Lempert widersprechen, dass ein Patient nach drei Monaten kommt, sein Prophylaktikum wegen Nebenwirkungen abgesetzt hat und man sofort sagt: Sie nehmen jetzt das nächste. Das ist häufig so nicht umsetzbar, weil viele Patienten wegen der Nebenwirkungen erst einmal kein neues Präparat einsetzen wollen, weil sie nicht noch einmal neue Nebenwirkungen erleben möchten und sehr viele Leute – das sieht man an der Grundpopulation – ohnehin der Prophylaxe skeptisch gegenüberstehen. Dass man von einem Medikament zum anderen hin- und herspringt, wie das bei der Blutdrucktherapie ist, ist bei der Migränetherapie sicherlich nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. – Herr Jürgens, Ergänzung?

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich würde mich den Ausführungen von Herrn Reuter voll und ganz anschließen und möchte noch einmal auf den klinischen Alltag verweisen. Unser System ist doch in Quartale gegliedert, insbesondere, wenn man die ambulante Versorgung anschaut. Es ist durchaus üblich, dass Patienten bis zum nächsten quartalsweisen Folgetermin warten, bis sie wieder einen Termin bei ihrem Neurologen haben, um dann eine alternative Therapie zu beginnen. Ich denke, sechs Monate sind wahrscheinlich unrealistisch, aber zwei bis drei Monate bilden meiner Erfahrung nach die klinische Realität durchaus plastisch ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jürgens. – Jetzt hat sich Herr Mühlbauer noch mal dazu gemeldet. Dann würde ich aber den Bänken die Gelegenheit geben, Fragen zu stellen. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke. – Ich würde gerne noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier über die Migräneprophylaxe sprechen und dass, wie vom pharmazeutischen Hersteller angemerkt wurde, die Patienten noch ihre Akuttherapie hatten. Das mag sein, aber wir sprechen über den therapeutischen Stellenwert von Erenumab in der Migräneprophylaxe. Mit Topiramat, wenn ich den beiden klinischen Kollegen zumindest aus pharmakologischer Sicht antworten darf, hat man in dieser Studie ein Prophylaktikum gewählt, das für seine Nebenwirkungen geradezu bekannt ist. Das bedeutet, wenn man in ein pharmakologisches Lehrbuch hineinschaut, dann findet man Topiramat nicht unbedingt unter den, sagen wir, gut verträglichen Migräneprophylaxen, dass man dann ausgerechnet mit dem anfängt. Wir reden nicht, wie ich es verstanden habe, über den therapeutischen Stellenwert oder den Zusatznutzen bei Patienten, die außer Topiramat keine andere Migräneprophylaxe vertragen oder dafür infrage kommen, sondern wir reden über die allgemeine Situation. Da gibt es meiner Ansicht nach nur einen sehr kleinen, sagen wir, fernrohrartigen Ausschnitt über eine bestimmte Patientensituation. Wie gesagt, nach Abbruch durften sie kein anderes Medikament bekommen, was ich dann für eine Untertherapie in der Vergleichsgruppe halte. Ich weiß nicht, ob Herr Lempert das noch ergänzen möchte, aber ich sehe hier einen Ausschnitt, der uns nicht auf das Ganze schließen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Lempert hat gerade abgewunken. Ich muss fairerweise sagen, dass wir Topiramat als zVT bestimmt und zugelassen haben. Vor diesem Hintergrund ist es so, wie es ist. – Jetzt hat sich dazu der pharmazeutische Unternehmer noch einmal gemeldet, Herr Wasmuth zur Replik, dann Frau Bickel, Herr Carl und Herr Eyding. – Bitte schön, Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich würde einmal nur kurz darauf schauen: Wie wäre denn das Szenario? Wir hatten schon beschrieben, wie wir dazu kamen, dass wir keine Folgetherapie, keine prophylaktische Folgetherapie haben, Akutmedikation gab es ja. Aber wenn wir uns einmal auf diese Idee einlassen: Was wäre denn tatsächlich gewesen? Wie würde so ein hypothetisches Szenario aussehen? Zunächst einmal geht es nur um die Abbrecher. Die wären davon betroffen, dass sie keine Folgetherapie haben. Sie haben das beschrieben, Herr Professor Mühlbauer. Was hätte man dann tun müssen? Man hätte zunächst das Topiramate absetzen müssen; das muss nach meinem Verständnis heruntertitriert werden, also die Dosis reduziert werden. Dann hätte man – das haben Sie auch beschrieben – zunächst die passende Therapie für den individuellen Patienten auswählen müssen, wenn man diesem Szenario folgt, eventuell für den Patienten titrieren müssen. Dann ist erneut die Frage: Verträgt der Patient das Präparat überhaupt? Und dann auch noch die Frage: Wirkt es tatsächlich, wenn wir dann zum Beispiel wieder den Endpunkt der Migränetage messen?

Sie sehen schon: Das wäre eine Menge an Schritten, die man hätte tun müssen, wenn man sich auf dieses Szenario einlässt. Wir müssen uns vergegenwärtigen: Wir hatten hier eine Studie von 24 Wochen. Das ist auch eine adäquate Studienzeit für diese Population und für diese Fragestellung. Das heißt: Selbst wenn man diesem Szenario folgen würde, wie schon gesagt, wir sehen es nicht, aber selbst dann würde das aus unserer Sicht an der Bewertung nicht grundsätzlich etwas ändern.

Wir haben von den medizinischen Fachexperten gehört, wie es in der Praxis erfolgt, dass sie teilweise erst quartalsweise ihre Patienten wiedersehen. Das können die Experten natürlich viel besser sagen als wir. Was wir können, ist, einen Blick in die Literatur zu werfen. Da haben wir eine Quelle. Herr Professor Katsarava hat dazu 2020 eine Publikation gemacht, in der anhand von GKV-Daten geschaut wird, wie die Situation in Deutschland wirklich ist. Da sieht man über einen Zeitraum von neun Jahren – ich glaube 2008 bis 2016 hat er in dieser Studie angeschaut – anhand von GKV-Daten, dass dort nur 4 Prozent der Patienten zwei oder mehr prophylaktische Therapien hatten. Über neun Jahre 4 Prozent der Patienten, die zwei oder mehr Therapien hatten. Hier reden wir über eine Studie von 24 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Jetzt frage ich Frau Bickel und Herrn Carl: Haben Sie zu diesem Komplex Anmerkungen, weil sich jetzt Herr Eyding und Frau Wieseler dazu gemeldet haben. Nur irgendwann muss man das Gebot der Fairness berücksichtigen. Frau Bickel, auch dazu?

Frau Bickel: Ja, genau. – Uns treibt es tatsächlich auch ein Stück weit um. Wir fragen uns, wie das Studiendesign gewählt wurde, nämlich dass Topiramate am Anfang hochtitriert werden durfte. Dort steht jetzt aber im Studiendesign einmal, dass es die höchst individuell verträgliche Dosis sein soll, während in der Fachinformation steht, dass eine Titration bis zur wirksamen Dosis erfolgen soll. Jetzt ist die Frage: Ist da ein Unterschied zu sehen, dass Sie ein Studiendesign gewählt haben, in dem die höchst verträgliche Dosis genommen wurde, weil in dem Studiendesign vorgesehen war, wenn die einmal auf der Dosis waren, wenn sie hochtitriert waren, nicht mehr runtertitriert werden durften.

Wir fragen uns, insbesondere auch vor der hohen Anzahl der Therapieabbrecher, die bei knapp 40 Prozent liegt, ob das nicht ein Studiendesign ist, das möglicherweise zu mehr Therapieabbrüchen geführt hat. Ist es dann wirklich so adäquat zu bewerten, wenn die Patienten keine Folgetherapie haben, dass es dann nicht doch zu einer Überschätzung der Therapie von Erenumab kommt? Die Frage stellen wir uns schon. Wir würden gerne wissen, wieso Sie dieses Studiendesign so gewählt haben, dass eigentlich eine Therapie von Topiramate nicht mehr herunterreduziert werden konnte. – Das ist das eine.

Das andere ist: 40 Prozent Therapieabbrecher. Ist es wirklich das, was man auch in der Praxis so sieht? Das ist eine Frage, die ich an die Kliniker stellen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Jetzt hat sich zunächst Herr Ehrlich von Novartis gemeldet, dann würde ich Herrn Reuter und Herrn Jürgens fragen. – Bitte schön, Herr Dr. Ehrlich.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an, den wir uns im Detail genauer angeschaut haben. Für den AMNOG-Prozess ist es wichtig, dass die Fachinformation umgesetzt wird. Hier werden genau zwei Sachen beschrieben: Zum einen ist die empfohlene Tagesdosis 100 mg, an diese soll herantitriert werden. Das haben wir in dem Protokoll auch so definiert. Zusätzlich ist eine patientenindividuelle Variation bei der Titrationsdauer erlaubt, wenn Nebenwirkungen auftreten. Das haben wir erlaubt, indem wir die Titrationsphase verlängert haben. Es wird auch gesagt, dass Patienten bereits von 50 mg profitieren können. So haben wir ein Erhaltungsfenster von 50 bis 100 mg in dieser Studie zugelassen. Wir sehen auch, dass knapp 25 Prozent der Patienten in dieser Studie davon Gebrauch gemacht haben und nicht auf 100 mg waren. Diesbezüglich haben wir uns in mehreren Beratungsgesprächen mit dem G-BA abgestimmt und an die expliziten Vorgaben der Fachinformation zur Dosis gehalten.

Sie haben am Anfang unsere Formulierungen angesprochen. Wir definieren die höchste verträgliche Dosis. In der Fachinformation steht aber „höchste wirksame Dosis“. Die höchste wirksame Dosis, die wir im Protokoll definieren ist 100 mg. Wir haben das Wording „höchste verträgliche Dosis“ genommen, da wir Patienten bereits ab 50 mg einschließen. Dies ist übrigens auch die Formulierung in allen klinischen Studien zu Topiramate, die „höchste verträgliche Dosis“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ehrlich. – Jetzt frage ich Herrn Reuter, Herrn Jürgens, ob Sie Ergänzungen zu dieser Frage von Frau Bickel haben?

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Herr Hecken, Sie hatten gefragt, wie weit die 40 Prozent drop out der klinischen Realität widersprechen. Die Antwort ist schlicht und einfach: ja, ganz eindeutig. Sie haben ungefähr jeden zweiten Patienten, der Topiramate wegen Nebenwirkungen abbricht. Wir haben eine Reihe von Patienten, die wir heruntertitrieren, aber selbst beim Heruntertitrieren werden viele dieser Nebenwirkungen nicht besser. Deshalb kommt so eine hohe Drop-out-Rate zustande. Also, schlicht und einfach noch einmal: ja.

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

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich würde versuchen, das noch etwas differenzierter zu sehen. Es gibt eine Studie von Zsolt, in der man geschaut hat, wie die Adhärenz und Persistenz ist, wie die bei sechs und zwölf Monaten liegt. Man hat verschiedene Wirkstoffkomplexe gebildet, also die Antiepileptika mit den Antihypertensiva und Antidepressiva verglichen. Da war es nicht so, dass sich die Drop-out-Raten oder die Adhärenzraten – das wäre vereinfachend gesagt das Gegenstück zur Drop-out-Rate – dramatisch unterschieden haben, sodass man über den Langzeitverlauf eigentlich kaum sagen kann, dass sich diese Gruppen nennenswert unterscheiden, auch wenn man sicherlich sagen muss, das Nebenwirkungsprofil von Topiramate ist aus den Zulassungsstudien bedingt bekannt, sehr gut umrissen und sicherlich auch hoch. Aber wenn man sich Registerdaten aus Amerika anschaut, muss man sagen, ist offensichtlich die Adhärenz nach sechs und zwölf Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Insofern muss man etwas infrage stellen, dass das die am schlechtesten verträgliche Substanz überhaupt ist, die man da gewählt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lempert ergänzend dazu, dann Frau Bickel mit einer Nachfrage an den pU, dann Herr Carl, Herr Eyding, Frau Wieseler, Herr Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Bei Topiramate ist die Besonderheit, dass sich typischerweise sehr früh zeigt, wer es verträgt und wer nicht. Diese frühen Drop-outs sehen wir in der klinischen Praxis bei Topiramate wegen der kognitiven Nebenwirkungen, wegen der Parästhesien,

manchmal Stimmungsproblemen. Es gilt schon als die am schlechtesten verträgliche Prophylaxesubstanz. Deshalb ist die Frage: Warum hat man in der Studie gerade diese gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lempert. – Jetzt Frau Bickel mit einer Nachfrage an den pU.

Frau Bickel: Noch einmal die Nachfrage an den pU: Warum haben Sie dieses Studiendesign gewählt, dass Sie, wenn die Patienten schon auf der höchsten Dosis waren, quasi nicht mehr heruntertitrieren durften? Das ist eine Frage, die ich gestellt habe. Ich habe zumindest nicht vernommen, dass die beantwortet wurde. Wie viel Prozent der Patienten waren das, die, nachdem sie auf der höchsten Dosis waren, dann die Therapie abgebrochen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das? Wieder Herr Dr. Ehrlich?

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Ja, vielen Dank. – Wir haben bereits erwähnt, warum wir eine Dosisreduktion nicht erlaubt haben. Wir haben uns daran gehalten, was in der Fachinformation empfohlen wird. Dort gibt es als Aussage „nur bei Unverträglichkeiten eine Pausierung der Auftitrierung“. Es wird nicht erwähnt, dass eine Dosisreduktion umgesetzt werden kann.

Ich will aber trotzdem Ihrem Gedankengang folgen, dass wir einmal gemeinsam darauf schauen, was das in dieser Studie geändert hätte. Dazu müssen wir uns zwei Aspekte anschauen: Welche Patienten hätten die Dosis reduzieren dürfen? Das wären die Patienten auf 75 und 100 mg gewesen. Wir haben Patienten auch auf 25 und 50 mg, die abgebrochen haben. Die Abbruchrate war bei den Erhaltungsdosierungen zwischen 50 und 100 mg übrigens gleich hoch. Wir sehen hier keine Dosisabhängigkeit. Wenn wir uns die Abbrecher auf 75 und 100 mg anschauen – das haben die ärztlichen Kollegen aus ihrem klinischen Alltag schon gut erklärt –, zeigen die meisten Abbrecher mehrere Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen waren zusätzlich oft stark beeinträchtigende Nebenwirkungen wie neurologische, kognitive oder psychische Nebenwirkungen. Also stellt sich die Frage: Wären diese Patienten – wie wir das aus den Baselinedaten sehen –, die seit 20 Jahren im Schnitt an Migräne leiden und noch nie eine Prophylaxe ausprobiert haben, an dieser Stelle wirklich bereit gewesen, die Dosis zu reduzieren, und hätte diese Dosisreduktion wirklich mit solchen schweren Nebenwirkungen geholfen? Man kann davon ausgehen, dass, auch wenn wir eine Dosisreduktion erlaubt hätten, dies nichts an der grundsätzlichen Bewertung des Zusatznutzens geändert hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Carl auch dazu.

Herr Dr. Carl: Vielen Dank. – Die meisten Fragen sind schon beantwortet worden, nur eine Frage noch an die klinischen Kollegen: Ihrer Erfahrung nach die durchschnittliche Topiramat-Dosis im klinischen Alltag und in dieser Studie: stimmte das ungefähr überein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die Zieldosis ist in der Regel zwischen 75 und 100 mg; das versuchen wir. Die Patienten, die auf der Substanz bleiben, ohne Nebenwirkungen, erreichen in der Regel zwischen 50 und 75 mg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. Gibt es dazu Ergänzungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht. Dann scheint das unstrittig zu sein. Ist Ihre Frage beantwortet, Herr Carl?

Herr Dr. Carl: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann Herr Eyding, GKV-SV, bitte.

Herr Eyding: Guten Morgen! Ich habe eine Frage vor allem an die Kliniker. Für mich hört sich das jetzt so an, als ob Topiramate aus den Möglichkeiten, die als zVT vorgesehen waren, nicht gerade die erste Wahl gewesen wäre. Würden Sie das bestätigen, und was würden Sie als Alternative für die erste Wahl als Prophylaktikum aus dem Kaleidoskop der Möglichkeiten eher bevorzugt haben? Die Frage geht vor allem an die AkdÄ, die sich besonders am Topiramate aufgehalten hat, aber auch an die anderen Kliniker, die sich hier ausgelassen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Lempert, bitte.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das ist nicht ganz einfach zu beantworten, weil das tatsächlich eine hochgradig individualisierte Therapie ist. Man muss erst den Patienten befragen: Hat er Gewichtsprobleme? Hat er eher einen hohen oder niedrigen Blutdruck? Dann weiß man, ob zum Beispiel ein Betablocker als erste Wahl infrage kommt oder ob es Kontraindikationen gegen diese Substanzen – etliche machen Gewichtszunahme – gibt. Wahrscheinlich ist der Betablocker immer noch Nummer eins, aber nicht für alle Patienten. Die kann man nicht über einen Kamm scheren.

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

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich möchte Herrn Lempert prinzipiell gerne zustimmen. Warum Topiramate? Für Topiramate gibt es die beste Datenlage unter allen Migräne-Prophylaktika vor den monoklonalen Antikörpern. Das hat die größte Studienevidenz aus Phase III, hat die best untersuchteste Dosierung und ist eines der am weitesten verbreitetsten Migräne-Prophylaktika, und gilt als Substanz mit hoher Potenz. Das ist der Grund, warum man aus meiner Sicht Topiramate als Vergleichssubstanz wählen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer auch dazu.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz noch eine Anmerkung: Ja, ich stimme dem zu, aber es liegt ein wenig an der Historie der Wissenschaftsentwicklung, dass Betablocker oder Amitriptylin oder Flunarizin für diese Indikation in den Markt kamen, als die klinischen Studienevidenz, die wir uns heute wünschen, noch nicht gefordert war. Dementsprechend haben die durchaus ihren Stellenwert. Ich frage noch einmal die Kliniker: Fängt man tatsächlich mit einem Prophylaxeversuch mit Topiramate an, wenn nicht andere klinische Bedingungen dagegen sprechen? Ich darf noch einmal aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie zitieren: Metoprololgruppe ... – usw., ich überspringe die immer alle mit oder, oder, oder – ... verbunden, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Das spiegelt genau das wieder, was Kollege Lempert gesagt hat: Wenn tatsächlich ein Patient mit Metoprolol oder Flunarizin behandelt werden könnte, dann wird man es in der Regel zunächst damit versuchen. Ich widerspreche auch Herrn Ehrlich: Das sind Medikamente, die meines Wissens, zumindest aus pharmakologischer Sicht, nicht auftitriert werden müssen. Sie haben vielleicht einen gewissen Dosisbereich, jawohl, aber sie müssen nicht titriert werden wie zum Beispiel ein Topiramate. Dementsprechend denke ich, ist das einfach nicht so ganz das Bild aus der klinischen Praxis, das wir hier abgebildet sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jürgens und dann für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Ehrlich.

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich möchte dieser These ein wenig widersprechen. Die Betablocker müssen sehr wohl auftitriert werden; das sehen wir. Amitriptylin als Antidepressivum muss ebenfalls auftitriert werden, wenn die Verträglichkeit adäquat sein soll. Zum Amitriptylin ist zu sagen, dass wir zum Beispiel in den Kinderstudien ähnlich hohe Nebenwirkungsraten sehen wie beim Topiramate. Also gibt es zumindest in dieser Altersgruppe keine großen Unterschiede. Insofern muss man sagen, dass man die Therapie wirklich – das hat Herr Lempert auch schon gesagt – individuell anpassen muss. Wir haben in der aktuellen Leitlinie die Gruppe mit hoher Evidenz; darunter sind alle diese Substanzen gelistet. Für das Topiramate gab es einmal die

Einschränkung, dass man zunächst einen Betablocker versucht haben musste, bevor man es verwendet. Das ist aus der Fachinformation mittlerweile entfernt worden, sodass man dieses Präparat – das entspricht auch der klinischen Therapie; ich kann es für mich sagen – insbesondere bei schwerer betroffenen Patienten durchaus gleichberechtigt neben allen im klinischen Alltag auch als Mittel der ersten Wahl einsetzt. Aber noch einmal – Herr Lempert hat es gesagt –: Es muss sich an den Komorbiditäten ausrichten. Es ist eine individualisierte Therapie. Aber innerhalb unserer Empfehlungen sind die alle gleichwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jürgens. – Jetzt habe ich vom pharmazeutischen Unternehmer Herrn Ehrlich dazu, dann geht es weiter mit Frau Wieseler, Herrn Hälbig und Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Ehrlich.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Vielen Dank. – Ich habe noch eine kurze Ergänzung zu der Ausführung von Herrn Professor Reuter, der gerade sehr gut dargelegt hat, warum man Topiramat als zVT auswählen kann. Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, dass Topiramat das einzige orale Prophylaktikum ist, das eine Wirksamkeit in der gesamten Migränepopulation gezeigt hat. In dieser Studie haben wir die gesamte Migränepopulation abgebildet, also episodische und chronische Migräne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ehrlich. Jetzt habe ich Frau Wieseler, Herrn Hälbig und Frau Teupen. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern zu zwei Punkten Stellung nehmen. Zum einen hat Herr Wasmuth aus meiner Sicht die Definition einer zVT etwas weit getrieben. Die Tatsache, dass das Topiramat durchaus korrekt aus der Auswahl des G-BA als zVT gewählt wurde, schließt in keiner Art und Weise aus, dass Folgetherapien in der Studie eingesetzt werden sollten. Wir versuchen, hier einen Zusatznutzen im Vergleich zum Behandlungsalltag zu beschreiben. Wenn es in diesem hohen Ausmaß zu Behandlungsabbrüchen kommt, schließt die Definition der zVT in keiner Art und Weise aus, dass Folgetherapien eingesetzt werden; insbesondere dann, wenn wir hören, dass die Auswahl der geeigneten Therapie doch sehr patientenindividuell ist. – Das vielleicht zu dieser Beschreibung von Studiendesigns. Wir haben in allen möglichen Bewertungen Studiendesigns, in denen die Patienten nach dem Abbruch der zunächst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Folgetherapie erhalten, wenn das dem Behandlungsalltag entspricht.

Der zweite Punkt ist die Frage der Dosisreduktion bei Nebenwirkungen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Fachinformation das nicht explizit vorsieht. Die Fachinformation schließt das aber auch nicht explizit aus. Vielmehr beschreibt die Fachinformation ein Dosisrange, innerhalb dessen die Behandlung stattfinden kann, und auch da ist es absoluter Standard, dass diese Dosis ausgenutzt wird, abhängig von Nutzen und potenziellem Schaden. Natürlich könnte man bei Nebenwirkungen fachinformationsgemäß eine Dosisreduktion vornehmen. Das spielt insbesondere eine Rolle, wenn wir hier dem Abbruch wegen UE einen so hohen Stellenwert beimessen wie das im Studiendesign des Herstellers der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Dazu der pharmazeutische Unternehmer. Wer macht das? Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde ich kurz machen. – Frau Wieseler es ist wie so oft, dass wir hier zusammensitzen und die Frage ist: Wie interpretiert man eine Fachinformation? Es ist nicht immer 100 Prozent klar, wie es tatsächlich ist. Sie haben jetzt eine Sichtweise dargestellt, wir haben eine andere dargestellt. Ich glaube, das Entscheidende bei den beiden Themen ist – das haben wir versucht, sowohl bei dem Thema Dosisreduktion als auch bei dem Thema Folgetherapie herauszuarbeiten –: Was wäre wenn gewesen? Selbst wenn man sich darauf einlässt – Sie kennen unsere Meinung dazu. Herr Ehrlich und ich haben versucht, Ihnen darzustellen, dass vielleicht der eine oder andere Patient eine Folgetherapie bekommen hätte, vielleicht hätte es bei dem einen oder anderen auch tatsächlich eine Reduktion in der Dosis gegeben – Klammer auf: wir haben es vor allem bei den schweren Nebenwirkungen hier

gehabt, wo das wahrscheinlich – aber auch da sind die Kliniker wahrscheinlich die besseren Adressaten – nicht so viel gebracht hätte, das zu reduzieren. Ich glaube, die Frage, über die wir hier reden, wäre aus meiner Sicht: Was hätte sich geändert, selbst wenn man sich auf dieses Szenario einlässt? Da ist mein klares Ergebnis, zu sagen: wahrscheinlich relativ wenig, im Detail vielleicht, dass vielleicht eine Art von Unschärfe entsteht, aber ich glaube, am Großen und Ganzen hätte sich nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Wasmuth, ich glaube schon, dass die Frage, ob man eine Prophylaxe bekommt oder nicht oder ob man runterdosiert, wenn Nebenwirkungen da sind oder auch nicht, relevante Auswirkungen haben kann. Wir hätten das in einer Studie gern gemessen, die das adäquat abbildet; dann müssten wir hier nicht spekulieren, ob das einen Einfluss hat oder nicht. Das ist unser Ziel hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Wasmuth, wollen Sie das noch einmal kommentieren?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, ich glaube, wir haben schon relativ lange darüber diskutiert. Ich denke, der Einfluss wäre sehr gering gewesen, sodass sich nichts Grundsätzliches ändern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Hälbig, GKV-SV.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte trotzdem noch einmal auf diesen Punkt aufsetzen und auf die Ausführungen von Frau Wieseler zurückkommen. Letztlich auch aus medizinischer Perspektive und jetzt ganz unabhängig, welche Konsequenzen es gehabt hätte, wenn man die Dosierungsreduktion hätte vornehmen können, ist doch die Frage, ob durch diese Vorgabe im Studiendesign nicht die Handlungsmöglichkeiten des Arztes eingeschränkt waren und letztlich in der klinischen Praxis Einschränkungen gemacht wurden, die wir im Alltag sonst nicht haben. Vor dem Hintergrund der Ausführungen des pU und den Ausführungen zur Fachinformation, die diese Option selbstverständlich vorsieht, möchte ich jetzt nicht noch einmal etwas anschließen. Wir brauchen keine Fachinformation, die vorsieht, dass man Dosisreduktionen vornehmen kann, um nach dem Auftreten initialem Nebenwirkungen wieder anzusetzen und höher zu dosieren. Das ist klinische Praxis, das ist Routine.

Ich würde gerne an die klinischen Experten, insbesondere an die AkdÄ, die Frage stellen: Wie geht man vor, wenn Nebenwirkungen auftreten? Ist es so, dass die einzige Option, die Sie wählen und wünschen, ein Verbleiben auf der Dosisstufe ist, auf der die Nebenwirkungen auftreten, in der Hoffnung, dass die sistieren, um dann weiter aufzudosieren, oder ist es gängige Praxis, auch eine Dosisreduktion vorzunehmen? Das ist eine klare explizite Frage an die klinischen Experten, insbesondere an die AkdÄ, aber auch an die anderen Stellungnehmer. Wir haben zu dieser Frage noch keine klinische definitive Antwort bekommen, außer den Bezugnahmen auf mögliche Fachinformationsformulierungen. Was machen Sie im Alltag beim Auftreten von Nebenwirkungen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hälbig. – Ich würde anfangen mit Herrn Lempert, Herrn Reuter, dann Herrn Jürgens. – Bitte schön, Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Die Dosisreduktion ist sicher die häufigste Maßnahme, weil man ansonsten noch die Hoffnung hat, mit der Substanz einen Blumentopf zu gewinnen, wenn die Frage der Effektivität noch nicht abschließend beantwortet ist oder wenn es sich in dieser Hinsicht positiv angelassen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ist klar. – Herr Reuter hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich würde gerne anfügen: Die Hälfte der Patienten kommt zurück und hat das Medikament bereits abgesetzt. Das ist eine wichtige Information. Dann bleibt die zweite Hälfte übrig, mit der diskutieren Sie dann ein Dosisherabtitrieren. Davon, würde ich sagen, ist mindestens auch wieder die Hälfte, die beim Heruntertitrieren auch keinen Effekt

hat und diese Nebenwirkungen weiter bestehen. Von daher wäre es ein ideales Szenario, wenn alle Patienten mit dem Medikament in die Sprechstunde kämen und Sie ein gesittetes Herunterdosieren und Herauftitrieren machen können. Das ist aber in der Praxis überhaupt nicht so.

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

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich denke, es ist nicht irrelevant ist, dass viele Patienten anfangs wenig Geduld haben und beim Auftreten von ersten Nebenwirkungen bereits abbrechen, weshalb wir unsere Patienten immer wieder ermuntern, sofern vertretbar, Nebenwirkungen erst einmal zu tolerieren, weil wir insbesondere bei Topiramaten wissen, dass sie dann oft passagerer Natur sind. Insofern ist ein Bestärken, erst einmal die Therapie so fortzuführen, bei uns Standardprozedere. Im Einzelfall kann das eine Herabsetzung der Dosis beinhalten, aber am Ende steht bei uns erst einmal das Durchhalten zu Beginn im Fokus, weil die Nebenwirkungen erfahrungsgemäß bei allen Präparaten im Laufe der ersten ein, zwei, drei Monate wieder abnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer und dann Anschlussfrage Herr Hälbig.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte das noch kurz kommentieren. Ich glaube, da kann ich absolut zustimmen. Aber wir befinden uns hier nicht in einer Beurteilung des Patientenverhaltens, sondern in einer Situation, in der wir über die Wirksamkeitsvergleiche und die Effektivität und die Nebenwirkungsrate sprechen. Hier hatten wir Studienpatienten, die nicht nach drei Monaten zufällig wiederkamen, sondern die kamen nach einem bestimmten Takt, den ich im Moment nicht kenne, weil ich das Studienprotokoll so exakt nicht kenne, aber es sind Studienpatienten. Man hat sehr früh registriert, dass die Nebenwirkungen haben, und dann hätte man selbstverständlich mit einer Reduktion reagieren können; denn uns interessiert nicht so sehr das Patientenverhalten in einem GKV-Umfeld, sondern es interessiert uns tatsächlich der Substanzvergleich. Es wäre selbstverständlich möglich gewesen, um den Substanzvergleich pharmakologisch herauszuarbeiten, entsprechende Anpassungen vorzunehmen. Das ist meiner Ansicht nach nicht gezielt erfolgt.

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

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank für diese Ausführungen zu dem Thema Dosisreduktion. Ich möchte jetzt, was den Dosisrange angeht, noch einmal auf das Spektrum von 100 bis 200 mg zurückkommen. Die Fachinformation sieht die Möglichkeit vor, bis 200 mg hochzudosieren. Wir kennen aber auch die Empfehlung der Leitlinie. Wie ist es in der klinischen Praxis? Wenn eine Minderheit von Patienten im Rahmen dessen, was die Fachinformation vorsieht, ausdosiert wird, gibt es Schätzungen und Angaben aus dem klinischen Alltag, die Sie machen können, wie viele Patienten mit mehr als 100 mg Topiramaten behandelt werden? Das ist eine Frage, die sich an die klinischen Experten richtet. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich kann es für unsere Ambulanz sagen: In der Migräneprophylaxe hat kein Patient mehr als 100 mg; das gibt es einfach nicht mehr, weil wir wissen, dass Dosen über 100 mg keinen Effekt oder keinen höheren Effekt haben als die 100-mg-Dosis haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, klare Antwort. – Herr Jürgens.

Herr Dr. Jürgens (DMK): Die von uns immer empfohlene Dosisrange sind 50 bis 100 mg, und das deckt sich auch in unserem Zentrum mit den praktizierten Dosierungen.

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

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das kann ich nur bestätigen. In der Epilepsitherapie mag man im Einzelfall höhergehen, aber bei der Migräne ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frage beantwortet, Herr Hälbig?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Frau Bickel.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Lebensqualitätsdaten. Sie haben verschiedene Responderanalysen vorgelegt. Es gibt eine Diskrepanz zwischen MID und der Response. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen. Und noch eine Frage: Den HIT würden Sie zur Lebensqualität subsummieren. Wieso sind Sie der Ansicht? Aus unserer Perspektive gehört er zur Morbidität, weil er die Lebensqualität nicht umfassend abbilden kann. Das würde uns interessieren. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Dazu kann ich gerne etwas sagen. Sie sprechen das Thema Lebensqualität an. Uns ist in den Studien wichtig, die Lebensqualität zu erheben. Ich denke, das kennen Sie auch von anderen Verfahren, bei denen wir hier zusammensitzen. Wir haben zwei Fragebögen verwendet, den HIT-6 haben Sie angesprochen und den SF-36. Beim HIT-6 ist ein wenig die Frage, wo es zugeordnet ist. Wir haben das beim letzten Mal 2019 diskutiert. Ich glaube, es gab sogar noch ein anderes Verfahren zur Migräne, in dem es auch diskutiert wurde. Wir haben seit der letzten Bewertung keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse gesehen, die zu einem anderen Ergebnis geführt haben. Deshalb haben wir es einfach weiter der Lebensqualität zugeordnet. Einigkeit besteht hier, dass es beim HIT-6 einen Zusatznutzen gibt. Die Zuordnung ist noch ein wenig strittig. Aber das war für uns der Grund. Wir haben keine neue Erkenntnis gesehen; vielleicht gibt es die. Wir haben sie nicht gesehen, und deshalb haben wir es weiter der Lebensqualität zugeordnet.

Die zweite Frage bezog sich auf den SF-36 und die Frage, was die richtige Schwelle zur Auswertung ist. Sie sprechen die Diskussion an, die wir momentan dazu haben. Wir als Novartis haben auch dazu Stellung genommen, weil es um die Änderung der Modulvorlagen geht oder dieses 15-Prozent-Kriterium eine Rolle spielt. Wir denken, dass man noch eine ganze Zeitlang schauen muss. Deshalb führen wir in unseren Dossiers – wir haben es teilweise auch nachgereicht – eigentlich immer beides auf, um da transparent zu sein, beide Schwellen, die etablierten und validierten Schwellen und das 15-Prozent-Kriterium, damit man es vergleichen kann. Ich denke, es braucht aus unserer Sicht noch etwas Zeit, dass man das vielleicht parallel laufen lässt und sich anschaut: Was kommt eigentlich bei dem einen wie bei dem anderen heraus? Hätte das wirklich große Effekte? Und, wenn ja, sind die dann auch gerechtfertigt oder rechtfertigen die dieses Vorgehen? Von daher sehen wir uns in einer Art Übergangszeit und sehen immer noch die bisherigen Schwellen, woraus sich in der Responderanalyse für Erenumab auch beim SF-36 ein Zusatznutzen ableiten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächste Frage Frau Bickel, dann hat sich Herr Mühlbauer noch einmal gemeldet.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich wollte noch einmal nachfragen. Mich treiben die Therapieabbrecher trotzdem noch um. Sie geben selber an, dass die meisten die Therapie im Topiramat-Arm innerhalb der ersten sechs Wochen abbrechen. Können Sie sagen, wie viel Prozent das waren, die innerhalb der ersten sechs Wochen abbrechen? Also, wie viel Prozent dieser knapp 40 Prozent Therapieabbrecher? Gibt es eine Kaplan-Meier-Kurve für die Therapieabbrecher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Ehrlich, bitte.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Wir haben 70 Prozent der Abbrecher in den ersten sechs Wochen. Eine Kaplan-Meier-Kurve haben wir dazu nicht erstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich noch Herrn Mühlbauer, der sich durch Handzeichen gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich wollte die Ausführungen zum SF-36 von eben ergänzen. Wir sehen einen Unterschied um 9,4 bzw. 9,6 Punkte. Ich glaube, es ist allen Anwesenden klar, dass das kein Unterschied ist, und dementsprechend fand ich die Ausführungen schon wieder ein wenig optimistisch und viel mit Annahmen gespickt. Das heißt, wir wissen es einfach nicht. Bisher sehen wir trotz der großen Abbrecherrate keinen Unterschied im SF-36. Das heißt, wir müssen die gesamte klinische Relevanz des Patienten-Outcomes noch ein wenig hinterfragen. Im SF-36 haben wir keine Unterschiede gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Hentschke vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Hentschke (Novartis): Es ist so: Beim SF-36 gibt es hier eine Besonderheit. Er besteht aus den acht Subskalen, und die werden noch einmal in den Summenskalen, in der physischen und psychischen Summenskala, gemittelt. Durch diese Mittelung reduziert sich die Varianz, dadurch werden diese präziser als vorher. Das beschreibt auch der Hersteller in dem Schreiben. Der Messwert besteht aus der wahren Varianz und dem Messfehler. Die Messfehler reduzieren Sie durch dieses Verfahren. Jetzt ist es so: Durch die Anwendung der 15-Prozent-Schwelle, auf die ursprüngliche Gesamtskala betrachtet, wird dieses Verfahren, das eigentlich hochpräzise Werte schafft, höher präzise als die Einzelskalen, in diesem Fall bestraft. Das halten wir für nicht gerechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme ausdrücklich ausgeführt. Es war einer Ihrer wichtigen Kritikpunkte. Das sage ich an dieser Stelle, damit klar wird, dass das keine neue Diskussion ist, sondern in der schriftlichen Stellungnahme adressiert worden ist. – Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. – Ich möchte auch die Responderraten zu SF-36 ansprechen. Den Einspruch der AkdÄ, dass da kein Unterschied vorlag, kann ich nicht nachvollziehen. Es ist deutlich im Dossier zu sehen, dass für die Responderraten bis zu fünf Punkte signifikante Vorteile vorliegen. Das sind auch MID, die bislang etabliert waren, das sind auch MID, die im Handbuch für SF-36 stehen. Ich weiß, dass wir dazu eine laufende Diskussion haben. Insofern gibt es nicht viel hinzuzufügen. Dazu gibt es demnächst auch eine Anhörung. Aber das kann man so nicht im Raum stehenlassen, dass da keine Vorteile vorliegen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Dann nehmen wir das so zu Protokoll. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Herrn Wasmuth noch einmal die Gelegenheit geben, die wichtigsten Punkte zusammenzufassen. – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben heute über die HER-MES-Studie diskutiert, und ich denke, das Wichtige ist, hier noch einmal zu wissen, dass das eine Studie für eine Population ist, in der es bislang noch keine Daten gab. Wir haben versucht, uns den Anforderungen des AMNOG sehr zu nähern. Wir haben die zVT mit Topiramat umgesetzt. Wir haben mehrere Beratungsgespräche wahrgenommen, weil es im Detail – ich denke, das wissen alle, die hier beteiligt sind – nicht immer so einfach ist: Wie soll man das, was eine Fachinformation, was eine zVT vorgibt, tatsächlich in einer Studie umsetzen? Wir haben versucht, die entsprechenden Endpunkte mit hineinzunehmen, wir haben versucht, das passende Design zu wählen. Wir

haben es an deutschen Zentren gemacht, wir haben Lebensqualität mit einem spezifischen Fragebogen, mit einem allgemeinen Fragebogen gemessen. Insgesamt sieht man klare Vorteile: Morbidität, Nebenwirkungen und Lebensqualität.

Dass an der einen oder anderen Stelle vielleicht, wenn man etwas anders gemacht hätte, sich die Dinge in einer minimal anderen Richtung geändert hätten, ja, ich glaube, das ist in vielen Fällen so und auch hier. Nur: Wenn man sich das noch einmal anschaut, dann würde das aus unserer Sicht eigentlich nichts Grundsätzliches ändern. Das ist auch unser Verständnis der Bewertung, wie wir sie einerseits vom IQWiG vorliegen haben. Eine gewisse Unsicherheit wird dort auch artikuliert. Über diese Unsicherheit haben wir heute geredet, und, ja, wahrscheinlich bleibt am Ende eine kleine Restunsicherheit. Aber aus unserer Sicht ändert das nichts an dem beträchtlichen Zusatznutzen für Erenumab für eine weitere Patientengruppe. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Zusammenfassung. Danke an alle, die sich an dieser Anhörung entweder als klinische Experten oder als Fragesteller beteiligt haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weiteren Entscheidungsfindungen einfließen lassen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und an die anderen: tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:00