



<http://www.ck-wissen.de>

Bundesministerium für Gesundheit
Referat 226 – Arzneimittelversorgung
Friedrichstraße 108

10117 Berlin

29.08.2012

Beschwerde gegen den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes vom 16. August 2012

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie hiermit bitten, den o.g. G-BA Beschluss nicht zu genehmigen und zur erneuten Überprüfung und Beschlussfassung an den G-BA zurückzuweisen.

Zudem bitten wir um Ihre Überprüfung, ob das vom G-BA in diesem Beschluss definierte Abbruchkriterium zur Off-Label-Behandlung mit Verapamil ggf. den Tatbeständen des §223 StGB bzw. des §323c StGB entspricht oder ähnliche Rechtsgüter verletzt. Zitat aus dem o.g. G-BA Beschluss:

*"[1] h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird."*

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund dieses Kriteriums würde bei einer durch die Behandlung erreichten Reduktion der Attackenfrequenz von weniger als 50% für die dadurch Betroffenen zu einer unnötigen Vermehrung der Schmerzattacken und zu weiteren Nachteilen führen, die wir im Folgenden weiter erläutern.

Nachfolgend die Gründe für unsere Bitte.

1. Abbruch der Behandlung

Die BfArM Expertengruppe hatte in der Bewertung zur Anwendung von „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“ vom 03.09.2010 (revised 05.07.2011) unter Punkt 13 *"Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss)"* einige konkrete Formulierungsvorschläge gemacht, die vom G-BA ohne dokumentierte oder nachvollziehbare Begründung für diese Änderungen inhaltlich abgeändert wurden.

Aus der Empfehlung der BfArM Expertengruppe (Seite 10):

„13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Siehe Fachinformation oder wenn in der globalen Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.“ Quelle:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/3_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/Neuro/Verapamil_Clusterkopfschmerz.pdf

Im Gegensatz dazu der Text aus dem Beschluss des G-BA:

„ [1] h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.“

Quelle: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1551/2012-08-16_AM-RL-VI_Verapamil.pdf

Eine Begründung, warum der G-BA hier von der Empfehlung der BfArM Expertengruppe abweicht ist aus der „Zusammenfassenden Dokumentation“ und aus den „Tragenden Gründen“ zum Beschluss nicht erkennbar.

Eine Cluster-Kopfschmerzepisode beginnt in der Regel mit einer geringen Attackenfrequenz, die sich im weiteren Verlauf der Episode bis zu einem Scheitelpunkt steigert, um danach wieder abzufallen. Dieser natürliche Verlauf zeigte sich z.B. in der Placebogruppe der Studie von Leone et al. 2000 (Literaturverzeichnis s. Anlage). Deshalb kann selbst eine konstante Attackenfrequenz oder sogar eine Erhöhung der Attackenfrequenz gegenüber der Vorwoche bei einem Patienten ein Behandlungserfolg sein, da unbekannt ist, wie viele Attacken bei diesem Patienten ohne die Behandlung mit Verapamil im gleichen Zeitraum aufgetreten wären.

Das in dem G-BA Beschluss definierte Behandlungsziel einer „klinisch relevanten Reduzierung von wenigstens 50% der Frequenz der Attacken“ ist in dieser Form nicht überprüfbar, da es für den einzelnen Patienten in der klinischen Praxis keinen direkten Placebovergleich gibt. Falls ein direkter Vergleich der Attackenanzahl möglich wäre, dann wäre auch z.B. eine nur 20%ige Reduzierung der Attackenfrequenz für viele Patienten bereits eine wichtige Verbesserung, ebenso eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer oder eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation aufgrund der vorbeugenden Behandlung mit Verapamil.

Zitat aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie: „Als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% angesehen (May et al., 2008).“

=> Diese Aussage ist im Text der angegebenen Quelle (May et al., Leitlinie der DGN 2008) nicht vorhanden und auch in ähnlichen Publikationen und Behandlungsleitlinien nicht zu finden!

Aus der Beurteilung („Zusammenfassende Dokumentation“) des G-BA dazu, Zitat:

„Bei der Formulierung des Behandlungsziels ist der G-BA den Ausführungen der Expertengruppe Off-Label in der Bewertung, dass nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe angesehen wird, gefolgt. Auch wenn die hierzu von der Expertengruppe angegebene Quelle nicht korrekt zitiert wurde. Eine Reduzierung der

Attackenfrequenz um $\geq 50\%$ wird in ähnlicher Weise auch bei der Durchführung klinischer Studien zur Migränebehandlung für die Definition sog. Responder herangezogen. (vgl. „GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE.“, CPMP/EWP/788/01 Rev. 1, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/078801enfin.pdf>)“

Der G-BA sollte bitte bedenken, dass es in dieser Angelegenheit nicht um klinische Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten zur Migräne geht, sondern um eine möglichst wirksame medizinische Behandlung von Menschen. Insofern erscheint dieser Verweis des G-BA auf die o.g. EMEA Guideline zur Untersuchung von Medizinprodukten zur Behandlung der Migräne hier zur Sache wenig hilfreich, wenn nicht gar völlig sinnlos zu sein. Des Weiteren:

„Der G-BA bleibt bei seiner Auffassung, dass eine Behandlung mit Verapamil neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen abgebrochen werden sollte, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird. Der Einschätzung, dass es für Cluster-Kopfschmerzpatienten keinerlei Gründe geben würde, Verapamil „ohne Not“ länger als notwendig zu verwenden, kann in dieser Form nicht gefolgt werden. Aus Gründen des Patientenschutzes sollte sich der Abbruch der Behandlung nicht allein auf der subjektiven Einschätzung des Patienten begründen, sondern der behandelnde Arzt das Erreichen des Therapiezieles möglichst objektiviert durch Vorlage des Schmerztagesbuches bewerten.“

In Bezug auf die Ausführungen zur „Kosten-Nutzen-Betrachtung“ von Verapamil und Sumatriptan ist festzustellen, dass maßgeblich für die Regelung der ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen eine positive Empfehlung der Expertengruppen Off-Label ist.“

Diese "Begründung" des G-BA enthält in der Sache keinerlei Argumente in Bezug auf die Argumentation unserer Stellungnahme. Wir hatten unsere Auffassung auch anhand der vorliegenden Studien erläutert. Warum für die Patienten relevante Behandlungserfolge wie eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer, weniger Tage der Arbeitsunfähigkeit und eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation aufgrund der vorbeugenden Behandlung mit Verapamil nicht berücksichtigt werden sollen, das hat der G-BA leider nicht erläutert.

Unklar aus der Formulierung des G-BA Beschlusses ist zudem, auf welche Zeiträume sich die angestrebte Reduzierung der Attackenfrequenz beziehen soll. Was ist mit Patienten, die bereits seit Jahren erfolgreich mit Verapamil behandelt werden? Im G-BA Beschluss fehlt dazu eine Regelung. Ebenso fehlt eine Empfehlung, wie oder womit die Patienten, bei denen die Behandlung mit Verapamil abgebrochen werden soll, weiterbehandelt werden sollen. Wie dürftig und wie wenig effektiv - bei in der Regel schlechterer Verträglichkeit! - die bisher bekannten sonstigen Behandlungsmöglichkeiten zur vorbeugenden Behandlung bei Cluster-Kopfschmerz im Gegensatz zur Behandlung mit Verapamil sind, das hat die BfArM Expertengruppe in ihrer Bewertung ab Seite 4, Abschnitte 4 und 5 erläutert.

Eine Auswertung einer Patientenbefragung, unter anderem über die Wirksamkeit der verwendeten Medikamente, enthält die Dissertation von Jens Fleißner: „Epidemiologie und Verlauf von Patienten mit Clusterkopfschmerzen und anderen

trigemino-autonomen Kopfschmerzen.“ Münster 2010. Seite 52ff. URL:
<http://miami.uni-muenster.de/servlets/DocumentServlet?id=5532>

Die Umfrage umfasste 667 Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Auszüge daraus bezüglich der Wirksamkeit der vorbeugenden Behandlung:

Zitat: "**Verapamil** nahmen rund 62,2% der Studienteilnehmer. 225 Probanden bewerteten die Wirksamkeit des Verapamils. Insgesamt bescheinigten 51,7% der Patienten der episodischen und 45,3% Patienten der chronischen Verlaufsform dem Verapamil eine gute Wirksamkeit.

Rund 36,5% der Studienteilnehmer wurden mit **Cortison** behandelt. Cortison wurde von 51,4% der Clusterkopfschmerzpatienten mit einer guten Wirkung bewertet. Die Probanden gaben zu 29% eine mäßige Wirkung und zu 19,4% überhaupt keine Wirkung an. Wird die Wirksamkeit im Zusammenhang mit den Verlaufsformen betrachtet, so fällt nur bei einer verfehlten Wirksamkeit ein Unterschied auf, der nicht signifikant ist ($p < 0,470$). Clusterkopfschmerzpatienten mit einer chronischen Verlaufsform gaben zu 23,7% an, dass bei ihnen das Cortison keinen positiven Wirkeffekt besitzt. Bei Patienten mit einer episodischen Verlaufsform waren dies lediglich 16,7%.

Insgesamt 29 Clusterkopfschmerzpatienten bewerteten die Wirksamkeit von **Ergotamin**. Der überwiegende Anteil dieser Patienten, nämlich 47,8%, gaben an, überhaupt keine Wirkung durch das Ergotamin zu spüren. Die Differenz zwischen den beiden Verlaufsformen und keinem Wirkeffekt liegt bei 0,5%. 27,5% der Studienteilnehmer bemerkten an sich eine mäßige Wirkung durch dieses Medikament und rund 24,6% der Probanden konnten den positiven Wirkeffekt spüren. Zwischen den Verlaufsformen gibt es keinen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit der Wirkung auf das Ergotamin ($p < 0,964$).

Bezüglich des **Lithiums** haben insgesamt 65 Probanden, die am Clusterkopfschmerz leiden, die Frage auf die Wirksamkeit beantwortet. 24,6% der Studienteilnehmer konnten von einer guten Wirksamkeit dieses Medikamentes berichten. In dieser Studie fällt auf, dass 31% der Patienten mit einer episodischen Verlaufsform eine gute Wirkung bemerken. Der Anteil der chronischen Clusterkopfschmerzpatienten hingegen beträgt nur 19,4%. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p < 0,542$). Der überwiegende Anteil der Probanden, die das Lithium konsumiert hatten, nämlich 43,1%, bemerkten keinen Wirkeffekt durch das Lithium. Immerhin konnte bei 32,3% ein mäßiger Wirkeffekt beobachtet werden.

An der Befragung über die Wirksamkeit des **Topiramats** nahmen insgesamt 40 Clusterkopfschmerzpatienten teil. Auch hier stellt die Gruppe, die keine Wirkung des Medikamentes erfährt den größten Anteil mit 57,5%. Lediglich 10 Personen also 25% konnten einemäßige Wirkung durch das Topiramat bemerken. Die deskriptiv betrachtete Differenz der beiden Verlaufsformen im Bezug auf die mäßige Wirksamkeit liegt zwischen 18,8% für die episodische Verlaufsform und bei 29,2% für die chronische Form des Clusterkopfschmerzes. Dieser Unterschied in der mäßigen Wirksamkeit zwischen den Verlaufsformen ist jedoch nicht signifikant ($p < 0,527$).

Auch bei der Patientengruppe ($n=34$), die das **Valproat** konsumiert hatte, ist der Anteil der fehlenden Wirksamkeit am größten. Er macht einen Prozentteil von 52,9% aus. Immerhin konnten bei 14,7% eine gute Wirksamkeit und bei rund 32,4% eine mäßige Wirkung des Valproats beobachtet werden. Zwischen den Verlaufsformen besteht kein signifikanter Unterschied ($p < 0,987$).

*Beim **Methysergid** war die Patientengruppe, die keine Wirkung erfahren hat, ebenfalls am größten. Von 23 Patienten, die sich an der Beantwortung der Wirksamkeit an diesem Medikament beteiligt hatten, konnte bei 56,5% der Probanden keine Wirkung festgestellt werden. Eine gute Wirkung zeigte sich bei 13% und eine mäßige Wirkung bei 30,4%. Vergleicht man bei der mäßigen Wirkung die beiden Verlaufsformen, so fällt auf, dass die episodische Form mit 50% eine bessere Ansprechbarkeit auf Methysergid besitzt als die chronische Verlaufsform. Hier sind es 15,4% der Patienten, die eine mäßige Wirkung beobachten konnten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,201$).“ – Zitat Ende.*

Zusammenfassend zeigt sich, dass nur Verapamil und Cortison bei geringfügig mehr als 50% der Anwender eine „gute Wirksamkeit“ erzielten, alle anderen Medikamente erzielten zum Teil wesentlich schlechtere Ergebnisse. Cortison ist aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen nicht zur Dauerbehandlung geeignet. In dieser Umfrage nicht abgefragt wurde die vorbeugende Wirkung lange wirksamer Triptane wie Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan, mit denen einige Patienten auch langfristig gute Behandlungsergebnisse erzielt haben.

Falls eine Therapie mit Verapamil nicht genügend wirksam ist, werden von den Fachgesellschaften Kombinationen verschiedener Medikamente empfohlen, in der Regel mit Verapamil als Basismedikation. (DGN Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2008, EFNS Guideline 2006) Der G-BA Beschluss enthält keinerlei Hinweise, wie das Abbruchkriterium in Fällen einer Kombinationstherapie zu interpretieren ist.

2. Dosierung

In Bezugnahme auf den Punkt „1. f) Dosierung“ des G-BA Beschlusses, Zitat:

„Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.“

Die Empfehlung aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe:

„13.6 Dosierung: Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 480 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.“ An anderer Stelle: *„In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008, Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen).“*

Die G-BA Dosierempfehlung von maximal 360mg/Tag wird, entgegen der Empfehlung der BfArM Expertengruppe, mit den Dosierungen der Studien von Bussone et al. (1990) und Leone et al. (2000) begründet. Gabai & Spierings zeigten bereits 1989, dass die erforderliche Dosierung von Verapamil zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz individuell unterschiedlich zwischen 120mg und 1200mg beträgt, ebenso aktuellere Studien (Blau, Engel 2004; Schürks et al. 2006; Cohen et al., 2007).

Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Kopfschmerzbehandlung wurden weder von der BfArM Expertengruppe noch vom G-BA berücksichtigt. (Steiner TJ, Martelletti P (October 2007). "Aids for management of common headache disorders in primary care". J Headache Pain. 8 Suppl 1: S19ff. Online hier verfügbar: http://www.who.int/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf)

Zitat aus dieser wichtigen Empfehlung der WHO zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz (PDF-Seite 19): „**Verapamil 240-960 mg daily**“. Ähnliche Empfehlungen zur Dosierung von Verapamil finden sich in weiteren aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz, die in den Recherchen der BfArM Expertengruppe leider nicht berücksichtigt wurden.

Die Literaturrecherche der BfArM Expertengruppe mit Stichtag vom 10.08.2009 ist inzwischen mit mehr als drei Jahren veraltet, aktuellere Arbeiten wurden nicht berücksichtigt. Die zur Beurteilung von der BfArM Expertengruppe verwendete gemeinsame Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 wurde inzwischen überarbeitet und wird voraussichtlich in den nächsten Monaten publiziert werden. Eine Vorabkopie des Textes der aktuellen DGN/DMKG Leitlinie zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz 2012 wäre bei Bedarf von dort sicherlich erhältlich.

Grundsätzlich sind kontrollierte Studien der „Goldstandard“ in der Evidenzbasierten Medizin (EBM). Wenn es zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz mit Verapamil entsprechend gute Studien gäbe, dann gäbe es sicherlich keinen Bedarf für eine Diskussion zum „Off-Label-Use“, sondern ggf. sogar eine Zulassung für die Indikation Cluster-Kopfschmerz nach dem Arzneimittelgesetz. Leider sind anscheinend weder die Pharmahersteller noch die Gesundheitsbehörden oder die Krankenkassen bereit, solche Studien durchzuführen oder zu finanzieren.

Dass es keine guten kontrollierten und aktuellen Studien zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz mit Verapamil gibt, das macht die Beurteilung der Situation nicht einfach. Die jahrzehntelange klinische Erfahrung der Kopfschmerzexperten in der Behandlung von zusammengefasst mehreren Tausenden von Fällen von Cluster-Kopfschmerz hat jedoch gezeigt, mit welchem Dosisbereich eine solche Behandlung erfolgen sollte. Da es keine Studien gibt, deren Ergebnisse etwas anderes vermuten lassen, ist der Konsens aus den Behandlungserfahrungen der Kopfschmerzexperten zur Dosierung von Verapamil daher hierzu der höchste aktuell verfügbare Level der Evidenzbasierten Medizin.

Zusammengefasst haben die Kopfschmerzexperten ihre Erfahrungen in den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und in den Empfehlungen und Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Dieser Expertenkonsens sollte daher nach unserer Auffassung ebenfalls zur Bewertung der Dosierungsempfehlungen verwendet werden und ist bisher nur teilweise berücksichtigt worden. Literaturhinweise mit Zitaten haben wir im Anhang aufgeführt.

3. Kosten-/Nutzen Bewertung

Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe sollte der Gemeinsame Bundesausschuss prüfen, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist. Eine Dokumentation einer solchen Prüfung oder eine Kosten-/Nutzen Bewertung für die Folgen dieses

Beschlusses durch den G-BA ist aus der vorliegenden "Zusammenfassenden Dokumentation" des G-BA nicht erkennbar. Die Kosten für einen ggf. erhöhten Bedarf an Akutmedikation und für die ggf. erhöhte Anzahl der Tage der Arbeitsunfähigkeit oder gar eine Erwerbsunfähigkeit der Patienten oder die Kosten einer möglicherweise erhöhten Suizidrate der Patienten oder die Kosten für eine möglicherweise erforderlichen Neurostimulation nach einem Abbruch der Behandlung mit Verapamil, entsprechend dem vom G-BA dazu in seinem Beschluss definierten Kriterium („...wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird“), wurden ebenfalls vom G-BA nicht bewertet.

4. Bürokratiekosten

Ab dem 1. September 2012 ist der G-BA verpflichtet, die mit seinen Beschlüssen verbundenen erwartbaren Bürokratiekosten zu ermitteln und diese in der jeweiligen Beschlussbegründung nachvollziehbar darzustellen. Eine Ermittlung der Bürokratiekosten fehlt in der vorliegenden "Zusammenfassenden Dokumentation" zu diesem G-BA Beschluss, diese wäre ab dem 1. September 2012 erforderlich. Zu untersuchen wäre darin z.B., in welcher Form die behandelnden Ärzte und die Kostenträger die von den Patienten zu führenden Kopfschmerztagebücher zu überprüfen haben und mit welchem Zeit- und Kostenaufwand diese Überprüfungen verbunden sein würden. Für diesen G-BA Beschluss, der voraussichtlich erst nach dem 1. September 2012 wirksam werden würde, sollte nach unserer Auffassung eine Ermittlung der Bürokratiekosten durch den G-BA vorgenommen werden.

Aus der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: "*Der Clusterkopfschmerz ist klinisch definiert als ein attackenartig auftretender, streng einseitiger, extremster Kopfschmerz...*". Diese Schmerzattacken treten nach der Klassifikation der International Headache Society (IHS-ICHD-II) bis zu achtmal täglich auf, in der Praxis gelegentlich auch öfter, und dauern zwischen 15 und 180 Minuten an. Durch die Heftigkeit der Schmerzen sind die Betroffenen während dieser als vernichtend empfundenen Schmerzattacken in der Regel handlungsunfähig. In schweren Fällen kann diese Erkrankung zur Berufs- oder zur Erwerbsunfähigkeit führen. Aufgrund der Heftigkeit der Schmerzen besteht bei einigen der Betroffenen Suizidgefahr. Es gibt bisher kein einziges Medikament, das zur Behandlung dieser seltenen Erkrankung entwickelt wurde. Die zur Behandlung verwendeten Medikamente wurden für andere Erkrankungen entwickelt und haben glücklicherweise zum Teil auch eine positive Wirkung bei Cluster-Kopfschmerz gezeigt.

Aufgrund seiner im Vergleich zu den anderen möglichen Medikamenten guten Verträglichkeit und Wirksamkeit wird Verapamil, entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften individuell dosiert, seit vielen Jahren erfolgreich im "Off-Label-Use" als Medikament der ersten Wahl zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz verwendet. Weder im Internetforum von CK-Wissen.de, mit mehr als 500 registrierten Benutzern, noch aus anderen Quellen der Selbsthilfe oder der Literatur sind uns aus den vergangenen 10 Jahren irgendwelche Fälle bekannt, in denen die Kostenträger eine Übernahme der Bezahlung der Behandlung mit Verapamil verweigert hätten.

Es ist sehr begrüßenswert, dass für die gängige Praxis des "Off-Label-Use" von Verapamil zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz nun eine

Rechtsgrundlage geschaffen werden soll. Sehr bedauerlich wäre es allerdings, wenn sich aus dieser Rechtsgrundlage eine Verschlechterung der Behandlung und damit der Situation der von der Krankheit Betroffenen ergeben würde. Dieses wäre leider aufgrund der aus unserer Sicht unzureichenden Formulierungen des G-BA Beschlusses voraussichtlich der Fall. Deshalb bitten wir um eine nochmalige Überprüfung dieser Angelegenheit durch die BfArM Expertengruppe und durch den G-BA und um eine juristische Überprüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit bezüglich des vom G-BA definierten Abbruchkriteriums.

Weitere Informationen und konkrete Vorschläge zum Text des G-BA Beschlusses enthält unsere Stellungnahme an den G-BA vom 20.12.2011 (Anlage).

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

Mit freundlichen Grüßen,

gez.
Das CK-Wissen Team

<http://www.ck-wissen.de> - Patienteninformationen zum Cluster-Kopfschmerz

Anlagen: Literaturverzeichnis und Weblinks
 Stellungnahme zum G-BA Beschluss v. 20.12.2011

Literatur und Weblinks:

G-BA: Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage VI: Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes. Beschlussdatum: 16.08.2012. Beschlusstext, Tragende Gründe zum Beschluss & Zusammenfassende Dokumentation.

<http://www.g-ba.de/informationen/beschlusse/1551/>

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes.“

http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/3_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/Neuro/Verapamil_Clusterkopfschmerz.pdf

("May et al., 2008") Hans-Christoph Diener (Herausgeber): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. S. 567-572. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Georg Thieme Verlag, 4. überarb. Auflage 2008; ISBN 3-13-132414-7

Volltext Online bei der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (PDF):

http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_056.pdf

Zitat daraus: "Verapamil ist in der Dosierung von 3 - 4 × 80 mg täglich das Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz (May et al. 2004). In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden."

Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Kopfschmerzbehandlung: Steiner TJ, Martelletti P (October 2007). "Aids for management of common headache disorders in primary care". J Headache Pain. 8 Suppl 1: S19ff. Online hier verfügbar:

http://www.who.int/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf

Zitat daraus: "Verapamil 240-960 mg daily - ECG monitoring is advised."

May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ.: EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminalautonomic cephalalgias. European Journal of Neurology. 2006; 13: 1066–1077.

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2006_cluster_headache_and_other_trigeminal_autonomic.pdf

Zitat: "Verapamil at a daily dosage of 240–960 mg has been established as the drug of first choice in the prophylaxis of episodic and chronic cluster headache..."

May, A. (April 2012): Trigeminal Autonomic Cephalalgias - Diagnosis and Management. The International Association for the Study of Pain (IASP). Vol. XX, Issue 3. PDF-Datei:

<http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=%2FCM%2FContentDisplay.cfm&ContentID=15465>

Zitat: "Verapamil is usually started at a dose of 240 mg daily. [...] For most patients a dose of around 480 mg/day is sufficient, but clinical experience suggests that some patients require a total daily dose of up to 960 mg to obtain full prophylactic benefit."

Sarchielli, P.; Granella, F.; Prudenzano, MP.; Pini, LA.; Guidetti, V.; Bono, G.; Pinessi, L.; Alessandri, M.; et al. (May 2012). "Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version.". J Headache Pain 13 (Suppl 2): 31-70. <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10194-012-0437-6> - <http://www.springerlink.com/content/1824140xt7j88320/fulltext.html>

Zitat: "In a double-blind controlled study versus placebo this drug at the dosage of 120 mg × 3 per day has demonstrated to be effective in patients with episodic CH. In these patients it is indicated as first-choice drug [274]. In the chronic form, according

to two open studies and one head-to-head study versus lithium carbonate, it was effective in 50–55 % of the patients [275–277]. Dosages used were higher than those used for the episodic form (up to 960–1,200 mg)."

Bendtsen, L.; Birk, S.; Kasch, H.; Aegidius, K.; Sørensen, PS.; Thomsen, LL.; Poulsen, L.; Rasmussen, MJ.; et al. (Feb 2012). "Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012." J Headache Pain 13 Suppl 1: 1-29. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-20> - <http://www.springerlink.com/content/n3212m7633n4xpv8/fulltext.html>

Zitat: "The therapeutic dose is typically 240–480 mg a day. In case of lack of effect, the dose should be increased by 100 mg with a minimum interval of 1 week. The daily dose may need to be increased to 960 mg."

Leroux E, Ducros A.: Cluster headache. Orphanet J Rare Dis. 2008 Jul 23; 3(1): 20. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-20>

Zitat: "The calcium-channel blocker verapamil remains the main treatment of episodic and chronic CH [69,70]. Doses range from 360 mg to 960 mg per day, and the maximal tolerated dose should be reached before concluding about efficacy."

British Association for the Study of Headache (BASH): Guidelines for the Management of Headache, 2010. PDF-Datei: http://217.174.249.183/upload/NS_BASH/2010_BASH_Guidelines.pdf

Zitat: "Verapamil is a reasonable first-line choice for both episodic and chronic CH. [183,184] Doses of 80mg tds or qds may be effective but up to 960mg daily is sometimes required."

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. November 2008; PDF-Datei: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign107.pdf>

Zitat: "Verapamil 240-960 mg is recommended for the prophylaxis of cluster headache."

Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. Headache 2004; 44: 1013-1018. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.2004.04196.x>

Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G.: Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. Headache 1990; 30: 411-417. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.1990.hed3007411.x>

Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ.: Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. Neurology 2007; 69: 668-675. <http://dx.doi.org/10.1212%2F01.wnl.0000267319.18123.d3>

Gabai IJ, Spierings ELH.: Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. Headache 1989; 29: 167-168. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1989.hed2903167.x>

Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G.: Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. Neurology 2000; 54: 1382-1385. <http://www.neurology.org/content/54/6/1382>

Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC.: Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features and medical treatment. Headache 2006; 46: 1246-1254. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.2006.00534.x>



Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8

10623 Berlin

20.12.2011

Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes vom 17. November 2011

Sehr geehrte Damen und Herren,

unsere Stellungnahme in Bezugnahme auf den o.g. G-BA Beschluss:

1.) Behandlungsziel

Zitat aus dem G-BA Beschluss: „1. b) *Behandlungsziel: klinisch relevante Reduzierung (d.h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes*“

Eine Cluster-Kopfschmerzepisode beginnt in der Regel mit einer geringen Attackenfrequenz, die sich im weiteren Verlauf der Episode bis zu einem Scheitelpunkt steigert, um danach wieder abzufallen. Dieser natürliche Verlauf zeigte sich z.B. in der Placebogruppe der Studie von Leone et al. 2000 (Literaturverzeichnis s. Anlage). Deshalb kann selbst eine konstante Attackenfrequenz oder sogar eine Erhöhung der Attackenfrequenz gegenüber der Vorwoche bei einem Patienten ein Behandlungserfolg sein, da unbekannt ist, wie viele Attacken bei diesem Patienten ohne die Behandlung mit Verapamil im gleichen Zeitraum aufgetreten wären.

Das in dem G-BA Beschluss definierte Behandlungsziel einer „*klinisch relevanten Reduzierung (d.h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes*“ ist in dieser Form nicht überprüfbar, da es für den einzelnen Patienten in der klinischen Praxis keinen direkten Placebovergleich gibt. Falls ein direkter Vergleich der Attackenanzahl möglich wäre, dann wäre auch eine 10%ige Reduzierung der Attackenfrequenz für viele Patienten bereits eine wichtige Verbesserung, ebenso eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer oder eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation aufgrund der vorbeugenden Behandlung mit Verapamil.

Zitat aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie: „Als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% angesehen (May et al., 2008).“

=> Diese Aussage ist im Text der angegebenen Quelle (May et al., 2008) nicht vorhanden und auch in ähnlichen Publikationen/Behandlungsleitlinien nicht zu finden!

Daher unser Formulierungsvorschlag zu „**1. b) Behandlungsziel:**“

Reduzierung der Attackenfrequenz, Verringerung der Schmerzstärke, Reduzierung der Attackendauer und/oder eine bessere Wirksamkeit der Akutmedikation entsprechend der Einschätzung des Patienten.

2. Dosierung

In Bezugnahme auf den Punkt „1. f) Dosierung“ des o.g. G-BA Beschlusses, Zitat:

„Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.“

Zitate aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe 2010/2011:

„Die bisher ausreichend untersuchten Dosierungen liegen zwischen 240 mg und 480 mg pro Tag in wenigstens zwei Einzeldosen.“

„13.6 Dosierung: Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 480 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.“ An anderer Stelle: *„In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008, Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen).“*

Die G-BA Dosierempfehlung von maximal 360mg/Tag wird, entgegen der Empfehlung der BfArM Expertengruppe, mit den Dosierungen der Studien von Bussone et al. (1990) und Leone et al. (2000) begründet. Gabai & Spierings zeigten bereits 1989, dass die erforderliche Dosierung von Verapamil zur vorbeugenden Behandlung von Cluster-Kopfschmerz individuell unterschiedlich zwischen 120mg und 1200mg beträgt, ebenso aktuellere Studien (Blau, Engel 2004; Schürks et al. 2006; Cohen et al., 2007).

Daher bitten wir um Änderung des Textes des G-BA Beschlusses zu Punkt „1. f) **Dosierung**“ wie folgt:

Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 480 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss

manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (>720 mg) dosiert werden. Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.

3.) Bewertung des Therapieerfolges

Zitate aus dem G-BA Beschluss:

[zu 1.] „g) *Behandlungsdauer:*

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.“

[zu 1.] „h) *Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?*

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.“

Wir bitten um Änderung des Textes dahingehend, dass die Bewertung des Therapieerfolges entsprechend der Empfehlung der BfArM Expertengruppe erfolgt: „... *wenn in der Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.“*

Vgl. Punkt 13.8 der BfArM Bewertung, Zitat: „*Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden? Siehe Fachinformation oder wenn in der globalen Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.“*

Bussone et al. berichteten 1990 über eine Verbesserung des „*Headache Index*“ während der Behandlung mit Verapamil von über 50% in der ersten Woche, nicht aber über eine Attackenreduzierung um 50% in der ersten Woche der Behandlung. Genauere Angaben zu der Berechnung des „*Headache Index*“ werden in dieser Publikation nicht gemacht.

Zitat aus der Publikation von Leone et al. (2000):

“Eighty percent (n = 12) of verapamil arm patients were responders. Six of these (40%) responded by the end of the first week, whereas the other 6 (40%) experienced the improvement after the first week. During the second week, 4 patients (27%) became pain free and another patient experienced only one attack.”

Eine Bewertung des Erfolges nach einer Woche hätte in dieser Studie also dazu geführt, dass nur sechs statt zwölf Patienten erfolgreich behandelt worden wären. Eine über 50%ige Reduktion der Attackenfrequenz bei der Mehrzahl der Patienten wurde lt. der BfArM Expertengruppe in weiteren fünf Studien berichtet. Diese Reduktion der Attackenfrequenz erfolgte innerhalb dieser Studien aber nicht bereits innerhalb der ersten Woche der Behandlung. In der Regel tritt bei der Behandlung

mit Verapamil eine Wirkung erst in Folge der Aufdosierung nach ca. 2 – 3 Wochen ein.

Dazu nochmals der Hinweis in Bezug auf das Zitat aus der Bewertung der BfArM Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie: „*Als Kriterium für die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird nach Expertenkonsens eine Attackenreduzierung um 50% angesehen (May et al., 2008).*“

=> Diese Aussage ist im Text der angegebenen Quelle (May et al., 2008) nicht vorhanden und auch in ähnlichen Publikationen/Behandlungsleitlinien nicht zu finden!

Für die Patienten wichtige Kriterien für die Wirksamkeit von Verapamil sind zudem nicht nur eine Verringerung der Attackenfrequenz, sondern auch eine Verringerung der Schmerzstärke, eine Reduzierung der Attackendauer und eine ggf. bessere Wirksamkeit der Akutmedikation. Auch diese Kriterien müssen zur Beurteilung des Therapieerfolges berücksichtigt werden. In dem vorliegenden G-BA Beschluss fehlen Angaben bezüglich der Dauer einer erfolgreichen Behandlung.

Unsere Textvorschläge zur Änderung des G-BA Beschlusses:

[Zu 1.] „g) Behandlungsdauer:“

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von mehreren Wochen beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. Patienten mit der episodischen Verlaufsform sollten nach sechs Wochen ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen. Patienten mit der chronischen Verlaufsform sollten nach sechs Monaten ohne Attacken versuchen, das Verapamil auszuschleichen und abzusetzen.

[Zu 1.] „h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“

Siehe Fachinformation oder wenn in der Einschätzung des Patienten 6 Wochen nach Erreichen der Enddosis keine Besserung eingetreten ist.

Die Vorteile einer vorbeugenden Behandlung mit Verapamil wurden von der BfArM Expertengruppe bereits ausreichend erläutert. Aus Sicht der Patienten kann zudem darauf hingewiesen werden, dass es für Cluster-Kopfschmerzpatienten keinerlei Gründe gibt, dieses Medikament „ohne Not“ länger als notwendig zu verwenden. Im Gegenteil berichten sehr viele Patienten über glücklicherweise eher ungefährliche aber lästige Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation oder Müdigkeit.

In der Kosten-Nutzen Betrachtung sollte berücksichtigt werden, dass der Preis einer einzigen Akutbehandlung mit Sumatriptan s.c. in etwa dem Preis einer Packung mit 100 x 240mg Verapamil entspricht, die bei 480mg/Tag für 50 Tage ausreicht. Mit einer einzigen vermiedenen Cluster-Kopfschmerzattacke hätten sich die Kosten für das Verapamil also rentiert, von den durch die Attacke verursachten Schmerzen und dem eventuell daraus folgenden Arbeitszeitausfall einmal ganz abgesehen.

Deshalb bitten wir Sie um eine niedrighschwellige Empfehlung des G-BA für den Off-Label-Use von Verapamil und um die Berücksichtigung unserer obigen

Formulierungsvorschläge. Für Fragen und ggf. für eine mündliche Erörterung der Thematik stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

Mit freundlichen Grüßen

gez.
Das CK-Wissen Team

<http://www.ck-wissen.de> - Patienteninformationen zum Cluster-Kopfschmerz

Anlage: Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 3 SGB V zur Anwendung von „Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes“. Fassung vom 03.09.2010, revidiert 05.07.2011. Abgerufen unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/3_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/Verapamil_Clusterkopfschmerz.pdf am 11.12.2011

Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004; 44: 1013-1018. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.2004.04196.x>

Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G.: Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411-417. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.1990.hed3007411.x>

Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ.: Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology* 2007; 69: 668-675. <http://dx.doi.org/10.1212%2F01.wnl.0000267319.18123.d3>

Gabai IJ, Spierings ELH.: Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29: 167-168. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.1990.hed3007411.x>

Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G.: Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54: 1382-1385. <http://www.neurology.org/content/54/6/1382>

May A, Straube A, Limmroth V, Sandor P, Wöber C, Franz G, Evers S, Pfaffenrath V.: Clusterkopfschmerzen und trigeminoautonome Kopfschmerzen. In: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg). Thieme, Stuttgart 2008, 4. Auflage: 567-572. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-036.htm>

Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC.: Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features and medical treatment. *Headache* 2006; 46: 1246-1254. <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1526-4610.2006.00534.x>