

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %, 12–16 % davon entfallen auf Migräne (1). Die Prävalenz ist bei Frauen dreimal höher als bei Männern. Obwohl nur 6 % der Männer betroffen sind, ist Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Männern.</p> <p>Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert (1). Klinisch äußert sich die Migräne durch Attacken heftiger, häufig einseitiger, pulsierender oder pochender Kopfschmerzen. Begleitend können Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen auftreten. Die Intensität der Attacken ist stark variabel, die Dauer beträgt zwischen 4 und 72 Stunden (2).</p> <p>Die deutsche S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne aus dem besonderen Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab. Nicht evidenzbasierte Kriterien für eine medikamentöse Prophylaxe stellen demnach dar: drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen; Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten; Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen; Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können; bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat; bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren; nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen (3).</p> <p>Als Ziele der medikamentösen Prophylaxe werden die Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln angegeben. Eine Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe wird bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr postuliert (3).</p> <p>Eine chronische Migräne (CM) besteht, wenn bei Migränepatienten Kopfschmerzen an <math>\geq 15</math> Tagen pro Monat für länger als drei Monate auftreten und <math>\geq 8</math> Migränetage pro Monat bestehen (2). Wenn dies nicht erfüllt ist, spricht man von einer episodischen Migräne (EM).</p> <p>Zur Migräneprophylaxe werden in Deutschland eingesetzt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin Typ A). Aufgrund der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel kommen für nicht vorbehandelte Patienten die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin als Mittel der ersten Wahl infrage. Zwischen diesen Wirkstoffen besteht keine klare, evidenzbasierte Präferenz. Gleichwohl ist z. B. Flunarizin nur zugelassen, wenn die Behandlung mit Betablockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat (4), und Topiramat nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden (5).</p> <p>Wenn diese First-line-Wirkstoffe ohne Erfolg bleiben oder nicht geeignet sind, z. B. aufgrund von Kontraindikationen, können Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A eingesetzt werden. Botulinumtoxin Typ A ist bei CM</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten zugelassen, die auf prophylaktische Migränebehandlung nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (6). Valproinsäure darf zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren im Rahmen des Off-Label-Use nur eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (7).</p> <p>Erenumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (Chinese hamster ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet an den Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Erenumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des CGRP und hemmt damit den CGRP-Signalweg (8).</p> <p>Erenumab (Aimovig®) wurde im Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle vier Wochen. Zugelassen ist auch eine Dosis von 140 mg. Erenumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Erenumab selbst verabreichen. Erenumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden (9).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. 10;  Dossier pU Modul 4A S. 27–30	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Migräneprophylaxe erfolgt gemäß der Zulassung von Erenumab bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA bezüglich der Fragestellungen und gibt an, für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen in den Fragestellungen 1 und 2 zunächst einen Verordnungsausschluss anzustreben, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien mit der vom G-BA benannten ZVT vorliegt. Geplant sei eine Head-to-Head-Studie zum direkten Vergleich von Erenumab mit Topiramaten, die Evidenz für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 liefern soll.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab</p> <table border="1" data-bbox="315 1007 1205 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1007 434 1114">Fragestellung</th> <th data-bbox="434 1007 882 1114">Indikation</th> <th data-bbox="882 1007 1205 1114">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1114 434 1337">1</td> <td data-bbox="434 1114 882 1337">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist</td> <td data-bbox="882 1114 1205 1337">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin <sup>b</sup>	Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	
	3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	BSC <sup>e</sup>	
	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patienten infrage.</p> <p>c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.</p> <p>e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best Supportive Care</p>			
Dossier pU Modul 4A S. 30; IQWiG Dossier-	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Sie wurde wie folgt festgelegt:</p>			



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext von vornherein eingeschränkt.</p> <p>In der LIBERTY-Studie waren 80 % der Teilnehmer Frauen, etwa die Hälfte jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. Somit war bei 40 % der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (11). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine sehr nachgeordnete Rolle spielt.</p> <p>Die ZVT zu Fragestellung 3 – BSC – also die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ist als einzig verbleibende Option akzeptabel, wenn alle o. g. medikamentösen Therapien versagen. Allerdings ist BSC nicht umfassend definiert und unterliegt zudem großer regionaler Variabilität.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 67–89;  IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pU keine Daten für die Nutzenbewertung von Erenumab im Vergleich zur ZVT vor. Für die Fragestellung 3 wird die Studie LIBERTY herangezogen, in der die Behandlung mit Erenumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit BSC untersucht wurde (12).</p> <p>Die LIBERTY-Studie ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-IIIb-Studie, in die Erwachsene mit EM (4 bis 14 Migränetage/Monat innerhalb der letzten drei Monate) eingeschlossen wurden, bei denen:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei bis vier der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen versagt haben: Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproinsäure/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan oder lokal zugelassenen Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe</li> <li>oder</li> <li>• nur eine medikamentöse Migräneprophylaxe versagt hatte und Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen bestand: Propranolol/Metoprolol, Topiramat oder Flunarizin</li> <li>oder</li> <li>• Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproinsäure oder Divalproex bestand (13).</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien waren u. a.: Alter &gt; 50 Jahre bei Ausbruch der Migräne, Clusterkopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte, Therapieversagen auf bereits mehr als vier prophylaktische Migränetherapien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypassoperation oder andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von zwölf Monaten vor dem Screening (13).</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening-Phase (Woche 0–2), Baseline-Phase (4 Wochen), einer doppelblinden Behandlungsphase (12 Wochen), einer offenen, noch laufenden Behandlungsphase (156 Wochen) und einer Follow-up-Phase (12 Wochen).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 69–70;</p>	<p>In der Baseline-Phase wurden die Migränehäufigkeit mittels eines elektronischen Migränetagebuchs und die Patientencompliance, das Tagebuch regelmäßig auszufüllen, überprüft. Für den Einschluss in die randomisierte Behandlungsphase war eine Compliance in der Baseline-Phase <math>\geq 80\%</math> erforderlich.</p> <p>In die doppelblinde Behandlungsphase wurden 246 Patienten stratifiziert nach der in der Baseline-Phase ermittelten Migränehäufigkeit (4–7 vs. 8–24 Migränetage/Monat) auf zwei Arme randomisiert: 140 mg Erenumab (zwei Injektionen á 70 mg; 121 Patienten) und Placebo (125 Patienten) jeweils in Kombination mit BSC.</p> <p>Im Rahmen der BSC waren pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke sowie nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere lokal zugelassene oder empfohlene Interventionen zur Migränebehandlung) erlaubt.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anzahl der Migränetage pro Monat um <math>\geq 50\%</math> in der Woche 12. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Reduktion der Migräneattacken pro Monat sowie der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation pro Monat, die körperliche Beeinträchtigung, die Beeinträchtigung der täglichen Aktivität und die Sicherheit erhoben. Für die Nutzenbewertung wurden die Daten der doppelblinden Behandlung (Datenschnitt: Woche 12) eingereicht.</p> <p><b>Relevante Population</b></p> <p>In die LIBERTY-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die auf mindestens zwei Wirkstoffe zur medikamentösen Migräneprophylaxe</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 405 277 517">IQWiG Dossier- bewertung S. 19</p> <p data-bbox="161 975 277 1086">IQWiG Dossier- bewertung S. 43</p>	<p data-bbox="315 397 1209 496">nicht angesprochen hatten und die mit Valproinsäure vorbehandelt waren oder für die Valproinsäure nicht geeignet war (Gesamtpopulation der Studie; pU: Studienpopulation I).</p> <p data-bbox="315 512 1209 911">Für die Nutzenbewertung definiert der pU eine Teilpopulation der LIBERTY-Studie, in die er die Patienten einschließt, die mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe vorbehandelt waren: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin. Des Weiteren werden nur diejenigen Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure eingeschlossen, für die Valproinsäure die letzte Therapie vor Studieneinschluss war (pU: Studienpopulation II). Der pU gibt an, damit der Vorgabe der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI) Rechnung zu tragen, nach der Valproinsäure erst dann für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p data-bbox="315 935 1209 1102">Dieses Vorgehen des pU, auch Patienten einzuschließen, die mit nur einem Wirkstoff – mit Valproinsäure, wenn Valproinsäure die letzte Therapie vor Studieneinschluss war – vorbehandelt waren, wird vom IQWiG als geeignet angesehen und die definierte Teilpopulation deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p data-bbox="315 1126 1209 1358">Die relevante Teilpopulation der LIBERTY-Studie für die Nutzenbewertung von Erenumab umfasst somit insgesamt 193 Patienten: 88 im Erenumab-Arm und 105 im Placebo-Arm. Für die Analysen wurden die Daten von 86 Patienten im Erenumab-Arm und 104 im Placebo-Arm herangezogen, da nur zu diesen Patienten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten anhand des elektronischen Migränetagebuchs vorlagen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 19–20, 31	<p>Des Weiteren unterscheidet das IQWiG nicht zwischen EM und CM, obwohl in der LIBERTY-Studie ausschließlich Patienten mit EM eingeschlossen wurden. Dies wird damit begründet, dass die eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn im Mittel 9,1 Migränetage/Monat aufwiesen und sich damit in einem Übergangsbereich zur Definition der CM definiert nach ICHD-3 (2) befanden. Zudem war die Krankheits schwere zu Studienbeginn (4–7 Migränetage/Monat vs. 8–14 Migränetage/Monat) in Subgruppenanalysen kein Effektmodifikator, da sich keine statistisch signifikante Interaktion zeigte. Eine Einschränkung der Aussage zum Zusatznutzen auf Patienten mit EM erscheint dem IQWiG aus diesen Gründen nicht gerechtfertigt. Ob die Ergebnisse aus der LIBERTY-Studie jedoch auf alle Patienten mit CM, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, anwendbar sind, ist aus Sicht des IQWiG unklar.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Behandlungsdauer der Studie – insbesondere zur Beurteilung des Sicherheitsprofils eines Wirkstoffes mit einem neuartigen Wirkmechanismus – nicht ausreichend, auch wenn dies in Übereinstimmung mit den entsprechenden Leitlinien steht (14;15). Die zwölf Wochen Studienlaufzeit reichen insbesondere nicht aus, um den patientenrelevanten Outcome-Parameter Retention beurteilen zu können, der die Summe aus Wirksamkeit und Verträglichkeit im längeren Verlauf reflektiert.</p> <p>Erenumab wurde in einer Dosierung von 140 mg alle vier Wochen über drei Monate für alle in den Erenumab-Arm randomisierten Patienten eingesetzt. Diese Dosierung entspricht nicht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation von 70 mg alle vier Wochen. In</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 29</p>	<p>der Fachinformation heißt es vage: „<i>Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren</i>“ (9).</p> <p>Der pU stellte eine Anfrage an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), ob die Population der LIBERTY-Studie der Patientenpopulation, die in der Fachinformation als „<i>manche Patienten</i>“ bezeichnet wird, entspricht und ob die Erenumab-Dosis von 140 mg die adäquate Dosis für die in der LIBERTY-Studie untersuchte Population ist. Das PEI erklärte die 140-mg-Dosis für angemessen, da sich die Charakteristika der LIBERTY-Studienpopulation mit den Charakteristika der Patientengruppen überschneiden, die in den Zulassungsstudien numerisch von der 140-mg-Dosierung gegenüber der 70-mg-Dosierung profitiert haben.</p> <p>Allerdings konnten die Zulassungsstudien keine Überlegenheit der Hochdosis nachweisen. In der STRIVE-Studie bei EM (16) erreichten 50 % der 140-mg-Gruppe und 43,3 % der 70-mg-Gruppe nach vier bis sechs Monaten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat gegenüber 26,6 % unter Placebo. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verumgruppen wurde nicht berichtet. In der Originalpublikation ist im 5. und 6. Monat nur noch ein marginaler Unterschied zugunsten der 140-mg-Dosis erkennbar: 47,1 % vs. 48,1 % im 5. Monat; 47,1 % vs. 49,1 % im 6. Monat (17).</p> <p>In der Zulassungsstudie bei CM (18) zeigte sich in der 4. und 8. Woche ein marginaler Unterschied zugunsten der höheren Dosis, der in der 12. Woche nicht mehr bestand.</p> <p>In der Fachinformation gibt der pU an, dass vor allem die Patienten von der höheren Dosis profitieren sollen, die vor der Therapie mit Erenumab zwei oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen haben, weil in den Zulassungsstudien unter 140 mg</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erenumab der Anteil dieser Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten, höher war als unter 70 mg Erenumab: 41,3 % vs. 35,6 % bei CM und 39,7 % vs. 38,6 % bei EM (9). Wie sich diese Population zusammensetzt und wie viele Patienten in diese Berechnung eingehen, ist nicht angegeben und damit nicht nachvollziehbar. Insbesondere deswegen nicht, weil in den Zulassungsstudien Patienten ausgeschlossen wurden, wenn sie auf mehr als zwei (STRIVE-Studie (16)) bzw. mehr als drei (18) Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe nicht angesprochen hatten.</p> <p>Die wissenschaftlich nicht gut zu begründende Hochdosis-Gabe von Erenumab in dieser Patientengruppe wird möglicherweise dazu führen, dass der pU potenzielle, aus dem AMNOG-Verfahren resultierende Preisabschläge bei der Vereinbarung des Erstattungsbetrags zumindest teilweise kompensieren kann.</p> <p>Auch wenn die gewählte Dosierung als adäquat für das Patientenkollektiv der LIBERTY-Studie und das Vorgehen als akzeptabel für die Patientenpopulation zu Fragestellung 3 eingestuft werden könnte, sind auch Daten zur niedrigeren und kostengünstigeren zugelassenen Dosis von 70 mg wünschenswert und zu fordern, um den Zusatznutzen von Erenumab auch in dieser Dosierung bewerten zu können.</p> <p>Die Studienpopulation ist aus Sicht der AkdÄ als hoch selektiert einzustufen. Die Patienten mussten für den Einschluss mit mindestens zwei Wirkstoffen (Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) vorbehandelt sein oder bei einer Vorbehandlung mit Valproinsäure diese als letzte Therapie vor Studieneinschluss gehabt haben. Patienten mit Therapieversagen auf bereits mehr als vier prophylaktische Migränetherapien wurden ausgeschlossen. Eine solche Patientenpopulation spiegelt nicht die klinische Realität, in der BSC</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 70	<p>nur dann infrage kommt, wenn alle verfügbaren Behandlungsoptionen versagt haben oder nicht geeignet waren, wider. In der Studienpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, bestand ein Versagen auf vier vorherige Therapien bei lediglich fünf Patienten (4,1 %) im Erenumab-Arm und bei neun Patienten (7,2 %) im BSC-Arm, ein Versagen auf drei vorherige Therapien bei knapp einem Viertel der Patienten. Eine Nichteignung für einen oder mehrere Wirkstoffe (Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Amitriptylin aufgrund einer Kontraindikation) bestand bei den Patienten, die ein Versagen auf nur eine Vortherapie hatten, bei nur 5 % im Erenumab-Arm und 2,4 % im BSC-Arm.</p> <p>Diese Limitation schränkt aus klinischer Sicht die Aussage zum Zusatznutzen ein, da in der klinischen Realität die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs bei Migräneprophylaxe mit der Anzahl der erfolglosen Vortherapien abnimmt. Ob die „echten“ Therapieversager, für die Erenumab tatsächlich die letzte Behandlungsoption ist, davon profitieren, ist daher anhand der vorgelegten Daten nicht eindeutig feststellbar. Es ist zudem auch nicht möglich, die genaue Patientenpopulation zu definieren, die von Erenumab – und insbesondere von der höheren Dosis von 140 mg – profitieren würde.</p> <p>Zudem wurden Patienten mit CM nicht eingeschlossen. Im Verlauf einer Migräne gibt es häufig Übergänge von der EM zur CM, gerade wenn die Attacken schon zuvor häufig waren. Mit durchschnittlich 9,1 Migränetagen pro Monat vor Behandlungsbeginn lagen viele Patienten der LIBERTY-Studie aus klinischer Sicht im Übergangsbereich zur CM. Klinisch ist eine klare Abgrenzung zwischen EM und CM oft nicht möglich, auch weil die Angaben der Patienten zur Häufigkeit der Migränetage bzw. -attacken oft nicht sehr präzise sind. Es ist auch zu</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen, dass die ICHD-3-Definition bezüglich des Zeitkriteriums zur Abgrenzung chronisch/episodisch rein arbiträr ist. Klinisch wird letztlich die „Migräne-Last“ gewertet, wobei die Frequenz nicht der entscheidende Faktor ist. Für eine Studie, die ausschließlich zum Nachweis des Zusatznutzens von Erenumab durchgeführt wurde, ist trotzdem nicht nachvollziehbar, warum Patienten mit CM nicht explizit eingeschlossen wurden. Insbesondere deswegen nicht, weil bereits die Zulassungsstudien getrennt bei EM und CM durchgeführt worden sind.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dem Vorgehen des IQWiG an. Aus ihrer Sicht ist zumindest für einen Teil der Patienten in der LIBERTY-Studie anzunehmen, dass sie unter CM leiden. Die AkdÄ stimmt jedoch dem IQWiG zu, dass es unklar bleibt, ob die Ergebnisse der Studie auf alle Patienten mit CM übertragbar sind. Der weitgehende Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Risiken und Patienten über 65 Jahren schränkt die Aussagekraft zur Sicherheit von Erenumab in dieser Population ein.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 89, 155</p>	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran:</p> <p><b>Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migränetage/Monat</li> <li>• Migräneattacken/Monat</li> <li>• Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6)</li> <li>• körperliche Funktion, gemessen über den Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)</li> <li>• Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)</li> </ul> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Abbruch wegen UE</li> <li>• Reaktionen an der Injektionsstelle (High Level Term)</li> <li>• UE nach primärer SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term)</li> </ul> <p><b>Ergänzende Endpunkte</b></p> <p><u>Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhoben über den Work Productivity and Activity Impairment-Headache (WPAI-Headache)</li> </ul> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt Migräneattacken/Monat nicht direkt heran, sondern stellt ihn nur ergänzend zum Endpunkt Migränetage/Monat dar, da die Krankheitslast der Patienten durch den</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 23, 45– 50</p>	<p>Endpunkt Migränetage/Monat genauer abgebildet sei. Der Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat wird auch nicht eingeschlossen, da die Migränetage bereits über den Endpunkt Migränetage/Monat dargestellt würden. Dieser Endpunkt umfasse alle Migränetage, sodass durch den Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat keine weitere Information zu Migräneta- gen zu erwarten sei.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist nicht nachvollziehbar, dass HIT-6 und MPFID die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumin- dest physisch, psychisch und sozial) abbilden. Aus diesem Grund werden beide Endpunkte vom IQWiG der Endpunktkategorie Morbi- dität zugeordnet. Abweichend vom Vorgehen des pU ordnet das IQWiG auch den Endpunkt Gesundheitszustand – gemessen anhand von EQ-5D VAS – der Endpunktkategorie Morbidität zu.</p> <p>Der pU stellt die Ergebnisse des WPAI-Headache lediglich ergänzend dar und zieht sie nicht zur Nutzenbewertung heran. Das IQWiG weicht davon ab und berücksichtigt diesen Endpunkt in der Endpunktkatego- rie Morbidität.</p> <p>Weiterhin wird vom IQWiG die Gesamtrate der UE nicht eingeschlos- sen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereig- nisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Das IQWiG schließt den Endpunkt spezifische UE: Reaktionen an der Injektions- stelle (HLT) auch nicht ein und verweist darauf, dass der pU für die Auswahl dieses Endpunktes keine Begründung anführt. Damit kann die Patientenrelevanz bzw. die Bedeutung für das Krankheitsbild oder den eingesetzten Wirkstoff nicht nachvollzogen werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
Dossier pU Modul 4A S. 90–155;  IQWiG Dossier- bewertung S. 26–31	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b> In der LIBERTY-Studie traten keine Todesfälle auf.</p> <p><b>Morbidität</b> Die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1" data-bbox="315 735 1189 1278"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Erenumab + BSC N = 86</th> <th>Placebo + BSC N = 104</th> <th>Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Migränetage/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50 %</td> <td>26 (30,2)</td> <td>14 (13,5)</td> <td>2,25 (1,25–4,03) 0,005<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Migräneattacken/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50%</td> <td>20 (23,3)</td> <td>12 (11,5)</td> <td>2,02 (1,05–3,88) 0,033<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>allgemeine Be- einträchtigung durch Kopf- schmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte</td> <td>44 (51,2)</td> <td>28 (26,9)</td> <td>1,90 (1,30–2,77) &lt; 0,001<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: eigene Berechnung des IQWiG BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko</p>	Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	Migränetage/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50 %	26 (30,2)	14 (13,5)	2,25 (1,25–4,03) 0,005 <sup>a</sup>	Migräneattacken/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50%	20 (23,3)	12 (11,5)	2,02 (1,05–3,88) 0,033 <sup>a</sup>	allgemeine Be- einträchtigung durch Kopf- schmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 <sup>a</sup>	
Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86		Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC																	
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																		
Migränetage/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50 %	26 (30,2)	14 (13,5)	2,25 (1,25–4,03) 0,005 <sup>a</sup>																		
Migräneattacken/ Monat, Reduk- tion um ≥ 50%	20 (23,3)	12 (11,5)	2,02 (1,05–3,88) 0,033 <sup>a</sup>																		
allgemeine Be- einträchtigung durch Kopf- schmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 <sup>a</sup>																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Zum Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat legt der pU keine Responderanalysen vor und wertet nur die Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zwischen Baseline und Monat 3 aus (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3 Ergebnisse zum Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat</p> <table border="1" data-bbox="315 635 1205 1018"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 635 472 770">Endpunkt</th> <th data-bbox="472 635 607 770">Erenumab + BSC N = 86</th> <th data-bbox="607 635 741 770"></th> <th data-bbox="741 635 875 770">Placebo + BSC N = 104</th> <th data-bbox="875 635 1010 770"></th> <th data-bbox="1010 635 1205 770">Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 770 472 882"></th> <th data-bbox="472 770 607 882">Baseline-Wert MW (SD)</th> <th data-bbox="607 770 741 882">Änderung in Woche 12* MW (SE)</th> <th data-bbox="741 770 875 882">Baseline-Wert MW (SD)</th> <th data-bbox="875 770 1010 882">Änderung in Woche 12* MW (SE)</th> <th data-bbox="1010 770 1205 882">MD (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 882 472 1018">Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat</td> <td data-bbox="472 882 607 1018">4,61 (2,92)</td> <td data-bbox="607 882 741 1018">-1,18 (0,27)</td> <td data-bbox="741 882 875 1018">4,38 (2,76)</td> <td data-bbox="875 882 1010 1018">0,32 (0,30)</td> <td data-bbox="1010 882 1205 1018">-1,51 (-2,28; -1,74) &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1018 1205 1074">*adjustierte mittlere Veränderung; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden</p> <p data-bbox="315 1074 1205 1129">BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p data-bbox="315 1169 846 1201"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p data-bbox="315 1217 1205 1281">Aus Sicht der AkdÄ sind folgende Endpunkte dieser Endpunktkategorie zuzuordnen:</p> <ul data-bbox="315 1297 1205 1369" style="list-style-type: none"> <li>• allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über HIT-6</li> </ul>	Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86		Placebo + BSC N = 104		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC		Baseline-Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	Baseline-Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert	Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat	4,61 (2,92)	-1,18 (0,27)	4,38 (2,76)	0,32 (0,30)	-1,51 (-2,28; -1,74) < 0,001	
Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86		Placebo + BSC N = 104		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC															
	Baseline-Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	Baseline-Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert															
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat	4,61 (2,92)	-1,18 (0,27)	4,38 (2,76)	0,32 (0,30)	-1,51 (-2,28; -1,74) < 0,001															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• körperliche Funktion, gemessen über MPFID</li> <li>• Gesundheitszustand, gemessen über EQ-5D-VAS</li> </ul> <p>Die Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4 und 5.</p> <p>Tabelle 4 Ergebnisse zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über HIT-6 (Berechnung des IQWiG)</p> <table border="1" data-bbox="315 671 1187 1026"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 671 526 778">Endpunkt</th> <th data-bbox="526 671 752 778">Erenumab + BSC N = 86</th> <th data-bbox="752 671 960 778">Placebo + BSC N = 104</th> <th data-bbox="960 671 1187 778">Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="526 778 752 845">n (%)</th> <th data-bbox="752 778 960 845">n (%)</th> <th data-bbox="960 778 1187 845">RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 845 526 1026">allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte</td> <td data-bbox="526 845 752 1026">44 (51,2)</td> <td data-bbox="752 845 960 1026">28 (26,9)</td> <td data-bbox="960 845 1187 1026">1,90 (1,30–2,77) &lt; 0,001<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: eigene Berechnung des IQWiG BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko</p> <p>Tabelle 5 Ergebnisse zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="315 1235 1205 1370"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1235 472 1370">Endpunkt</th> <th data-bbox="472 1235 607 1370">Erenumab + BSC</th> <th data-bbox="607 1235 741 1370"></th> <th data-bbox="741 1235 875 1370">Placebo + BSC</th> <th data-bbox="875 1235 1010 1370"></th> <th data-bbox="1010 1235 1205 1370">Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC		n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 <sup>a</sup>	Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC							
Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC																							
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																							
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 <sup>a</sup>																							
Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Baseline- Wert MW (SD)</b>	<b>Änderung in Woche 12 MW' (SE)</b>	<b>Baseline- Wert MW (SD)</b>	<b>Änderung in Woche 12 MW' (SE)</b>	<b>MD (95 % CI) p-Wert</b>	
	<b>N = 86</b>		<b>N = 104</b>			
	<i>HIT-6</i>					
	allgemeine Beeinträchti- gung durch Kopfschmerz (HIT-6)	62,52 (3,88)	-6,14 (0,71)	62,22 (5,22)	-2,54 (0,54)	-3,60 (-5,30; -1,90) < 0,001
	<i>Körperliche Funktion (MPFID)</i>					
	Auswirkun- gen auf tägli- che Aktivitä- ten	13,53 (8,13)	-3,17 (0,95)	13,98 (8,85)	0,58 (0,81)	-3,74 (-6,09; -1,39) 0,002 Hedges'g -0,45 (-0,74; -0,16) <sup>e</sup>
	körperliche Beeinträchti- gung	12,56 (9,30)	-2,05 (0,96)	13,03 (9,61)	1,63 (0,82)	-3,68 (-6,08; -1,28) 0,003 Hedges'g -0,44 (-0,73; -0,15) <sup>e</sup>
	Gesamtaus- wirkung auf tägliche Akti- vitäten	13,92 (8,37)	-2,73 (1,00)	14,45 (8,96)	1,01 (0,86)	-3,74 (-6,25; -1,24) 0,004 Hedges'g -0,42 (-0,71; -0,14) <sup>e</sup>
	<i>Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)</i>					
		n = 61		n = 75		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Absentis- mus <sup>a, b</sup>	8,88 (14,29)	-2,68 (1,67)	7,26 (14,89)	1,21 (2,26)	-3,89 (-9,47; 1,69) 0,170
		n = 61		n = 74		
	Präsentis- mus <sup>a, c</sup>	36,23 (24,09)	-11,00 (3,10)	33,65 (24,08)	-2,11 (3,18)	-8,88 (-17,50; -0,27) 0,043 Hedges'g -0,35 (-0,69; -0,01) <sup>e</sup>
	Gesamtein- schränkung <sup>a, d</sup>	42,24 (22,81)	-12,61 (3,18)	36,26 (25,64)	-1,96 (3,50)	-10,65 (-19,79; -1,51) 0,023 Hedges'g -0,34 (-0,68; 0,00) <sup>e</sup>
		n = 85		n = 104		
	Aktivitätsbe- einträchtigung (Frei- zeitaktivitäten)	42,35 (23,84)	-7,65 (2,71)	37,12 (22,63)	0,08 (2,38)	-7,74 (-14,55; -0,93) 0,026 Hedges'g -0,32 (-0,47; -0,22) <sup>e</sup>
	<p>a: Auswertung umfasst ausschließlich Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen; b: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, Angabe der Abwesenheitsstunden in %; c: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit, Angabe der Arbeitsstunden mit Beeinträchtigung in %; d: Angaben in % e: eigene Berechnung des IQWiG; f: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) der ITT-Population.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; HIT-6: Headache Impact Test-6; MD: Mittelwertdifferenz; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 171– 172; IQWiG Dossier- bewertung S. 31</p>	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>In der LIBERTY-Studie waren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere a priori definiert. Diese zeigten bei keinem Endpunkt eine mögliche Effektmodifikation.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>In der LIBERTY-Studie traten keine Todesfälle auf. Eine erhöhte Mortalität wäre bei der hier vorliegenden Indikation von Erenumab auch nicht akzeptabel. Allerdings ist die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer zu niedrig und die Studiendauer zu kurz, um eine erhöhte Mortalität auszuschließen, und eine abschließende Aussage dazu zu treffen, da viele Migränepatienten jahrelang, mitunter jahrzehntelang mit dem gleichen Prophylaktikum behandelt werden.</p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens anhand von Morbiditätsendpunkten ist aus Sicht der AkdÄ daher adäquat. Hervorzuheben sind die – auch vom IQWiG bemängelten – fehlenden Angaben des pU zur Compliance der Patienten im Hinblick auf das tägliche Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs, das eine Voraussetzung für die Erhebung des primären Endpunkts in der Studie war.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Erenumab zeigte sich in folgenden Morbiditätsendpunkten: Migränetage/Monat; Migräneattacken/Monat und Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die Endpunkte Migräneattacken/Monat und Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat patientenrelevant, klinisch relevant und auch vom zusätzlichen Informationswert. Auch wenn beide Endpunkte quantitativ bereits über den Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Migränetage/Monat abgebildet werden, ist ihre qualitative Auswertung einzeln einzubeziehen, um die Schwere der Krankheitslast besser abzubilden. Der Gebrauch an migränespezifischer Akutmedikation bildet dabei die Schwere der Migräne besser ab als die Anzahl der Migränetage/Monat allein. Ein Medikamentendauer- bzw. Übergebrauch ist bei migränespezifischer Akutmedikation – i. d. R. Schmerzmittel wie NSAID bzw. Triptane – durchaus mit gesundheitlichen Risiken wie Nebenwirkungen bzw. Missbrauchspotenzial assoziiert. Insbesondere die NSAID können u. a. schwere gastrointestinale, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen auslösen sowie zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen führen. Daher ist eine signifikante Reduktion des Gebrauchs von migränespezifischer Akutmedikation durchaus patientenrelevant. Ihr Ausmaß ist unter Erenumab aber lediglich als moderat einzustufen. Die Patienten benötigten zum Zeitpunkt Baseline an durchschnittlich vier bis fünf Tagen im Monat migränespezifische Akutmedikation, unter Erenumab verringerte sich die Anzahl der Tage um durchschnittlich einen Tag pro Monat.</p> <p>Die AkdÄ kann die durch das IQWiG vorgenommene Zuordnung der Endpunkte allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (anhand HIT-6), körperliche Funktion (anhand MPFID) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D-VAS) zur Endpunktkategorie Morbidität nicht nachvollziehen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ erfassen die gängigen generischen sowie auch die krankheitsspezifischen Messinstrumente für die Indikation Kopfschmerz bzw. Migräne oft sowohl die Morbidität als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, weil Kopfschmerzen bzw. Migräne anders als andere Erkrankungen bzw. Symptome wie etwa</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutdruckwerte unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Eine klare dichotome Unterscheidung zwischen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist bei Migräne daher nicht möglich.</p> <p>Mit HIT-6 werden Aspekte der Morbidität abgefragt wie z. B. die Schmerzintensität und das Bedürfnis, sich aufgrund der Kopfschmerzen hinzulegen, aber auch die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf die Alltagsaktivitäten und die psychische Verfassung und damit eben auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Mit MPFID wird die physische Funktionsfähigkeit in den zwei Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ und „physische Beeinträchtigung“ sowie in einer zusätzlichen Frage die Beurteilung der Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten evaluiert.</p> <p>In diesen Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Erenumab.</p> <p>Der EQ-5D-5L VAS ist ein validiertes nicht-krankheitsbezogenes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Über eine visuelle Skala beurteilen die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Der WPAI-Headache-Fragebogen misst die Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage. Beim Endpunkt Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (anhand WPAI-Headache) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Erenumab bei den Subscores Präsentismus, Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und Aktivitätsbeeinträchtigung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG ordnet diese Endpunkte der Morbidität zu, begründet dies aber nicht ausführlich, sondern lediglich damit, dass diese Instrumente nicht <b>alle</b> Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) abbilden würden. In diesem Fall wäre eine explizite Angabe sinnvoll, welche Instrumente aus Sicht des IQWiG dafür geeignet wären. In Studien bei Patienten mit Migräne werden drei Instrumente zur Messung der Lebensqualität am häufigsten verwendet: 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) und European Health Interview Survey (EUROHIS-QoL 8-Item (19). Auch wenn sie validiert sind, sind zwei davon generische und nicht krankheitsspezifische Fragebögen. Ob diese die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migränepatienten besser abbilden und aus Sicht des IQWiG angemessener wären, ist unklar.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ bilden die gewählten Instrumente die gesundheitsbezogene Lebensqualität jedoch ausreichend ab. Es muss berücksichtigt werden, dass keines der verfügbaren Instrumente derzeit als Goldstandard bei der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Migräne anerkannt ist (15). Daher ist das Vorgehen des pU, verschiedene Instrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranzuziehen, durchaus akzeptabel.</p> <p>Für die Endpunkte körperliche Funktion (MPFID), Präsentismus, Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Headache) zieht das IQWiG beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g heran, um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen. Wenn das 95 % Konfidenzintervall (CI) der SMD dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Irrelevanzbereichs von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math> liegt, lässt sich aus Sicht des IQWiG nicht ableiten, dass die Effekte jeweils relevant sind.</p> <p>Grundsätzlich ist die Frage, ob ein beobachteter Effekt klinisch relevant ist, keine statistische Frage, sondern eine Frage, die aus dem klinischen Kontext heraus zu bewerten ist. Dies macht die Bewertung der Relevanz allgemein schwierig und in gewissem Umfang willkürlich. Die IQWiG-Bewertung der Effektstärken, die für einige der verwendeten Skalen keine klinisch relevanten Größenordnungen erreichten, ist aus Sicht der AkdÄ angemessen. Auch in den Zulassungsstudien waren die Effektstärken von Erenumab eher gering und lagen im Bereich bisheriger Migräneprophylaktika. Das Vorgehen des IQWiG, die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse in den Endpunkten körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache) zu prüfen, ist daher aus Sicht der AkdÄ formal gerechtfertigt. In der Gesamtschau der gleichgerichteten Ergebnisse in allen Zulassungsstudien und der hier beurteilten LIBERTY-Studie ändert das Resultat dieser Prüfung aber nicht die Einstufung des Zusatznutzens.</p> <p>Einschränkend ist auch zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquoten zu den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unterschiedlich und z. T. sehr niedrig waren. Das IQWiG weist daher zurecht darauf hin, dass die Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung bei diesen Endpunkten berücksichtigt wurden, niedriger ist als die Anzahl aller eingeschlossenen Patienten, sodass die Werte bei Studienbeginn auf anderen Patientenzahlen basieren können.</p> <p>Ob der Zusatznutzen im Verlauf einer langjährigen Behandlung erhalten bleibt, ist aktuell ungewiss. Insbesondere die klinische Relevanz</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	der Anti-Erenumab-Antikörper, die 5,6 % der Patienten der STRIVE-Studie entwickelten, die bei einem Patienten sogar neutralisierend waren, ist noch unklar (16).																					
Dossier pU Modul 4A S. 160–171;  IQWiG Dossier- bewertung S. 26, 30–31	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 6 dargestellt:</p> <p>Tabelle 6 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="315 687 1189 1050"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 687 506 783">Endpunkt</th> <th data-bbox="506 687 752 783">Erenumab + BSC N = 86</th> <th data-bbox="752 687 960 783">Placebo + BSC N = 104</th> <th data-bbox="960 687 1189 783">Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="506 783 752 850">n (%)</td> <td data-bbox="752 783 960 850">n (%)</td> <td data-bbox="960 783 1189 850">RR (95 % CI) p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 850 506 917">UE</td> <td data-bbox="506 850 752 917">52 (60,5)</td> <td data-bbox="752 850 960 917">61 (58,7)</td> <td data-bbox="960 850 1189 917">1,03 (0,81–1,30) 0,800</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 917 506 984">SUE</td> <td data-bbox="506 917 752 984">2 (2,3)</td> <td data-bbox="752 917 960 984">1 (1,0)</td> <td data-bbox="960 917 1189 984">2,42 (0,22–26,22) 0,592<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 984 506 1050">Abbruch we- gen UE</td> <td data-bbox="506 984 752 1050">0 (0)</td> <td data-bbox="752 984 960 1050">2 (1,9)</td> <td data-bbox="960 984 1189 1050">–<sup>b</sup>; p = 0,228<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1059 1189 1209">           a: eigene Berechnung des IQWiG; b: keine Darstellung von Effektschätzung und CI, da nicht informativ            BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse         </p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Erenumab und den möglichen Schaden allein anhand der LIBERTY-Studie. Erenumab zeigt in der LIBERTY-Studie, wie auch schon in den</p>	Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC		n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	UE	52 (60,5)	61 (58,7)	1,03 (0,81–1,30) 0,800	SUE	2 (2,3)	1 (1,0)	2,42 (0,22–26,22) 0,592 <sup>a</sup>	Abbruch we- gen UE	0 (0)	2 (1,9)	– <sup>b</sup> ; p = 0,228 <sup>a</sup>	
Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC																			
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																			
UE	52 (60,5)	61 (58,7)	1,03 (0,81–1,30) 0,800																			
SUE	2 (2,3)	1 (1,0)	2,42 (0,22–26,22) 0,592 <sup>a</sup>																			
Abbruch we- gen UE	0 (0)	2 (1,9)	– <sup>b</sup> ; p = 0,228 <sup>a</sup>																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien (16;18), ein günstiges Nebenwirkungsprofil, das sich kaum von Placebo unterscheidet. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nebenwirkungen wie Sedierung, Gewichtszunahme, kognitive Einschränkung und Depression, die für andere migräneprophylaktische Medikationen beschrieben sind, scheinen nicht vorzukommen.</p> <p>Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit sind die im Dossier berücksichtigten Daten nicht ausreichend. Hier wäre ein Gesamtüberblick, basierend auf allen bisher mit Erenumab durchgeführten Studien, hilfreich. Insbesondere weil ein theoretisches Risiko speziell für Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko besteht, da für CGRP eine vasodilatatorische bzw. kontraktionshemmende Wirkung beschrieben wurde. Erenumab wirkt als CGRP-Antagonist potenziell vasokonstriktorisch. Damit verbundene mögliche Gefahren können naturgemäß erst nach längerer und breiterer Anwendung identifiziert werden, zumal in allen bisherigen Studien ältere und kardial vorbelastete Patienten weitgehend ausgeschlossen wurden (20;21). In den Zulassungsunterlagen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA sind zwei Todesfälle unter Erenumab beschrieben, bei denen ein Zusammenhang mit der Medikation nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (22).</p> <p>In einer Interimsanalyse zu einer offenen noch laufenden Studie mit 383 Patienten mit EM, die ein Jahr lang mit 70 mg Erenumab behandelt wurden, werden zwei kardiovaskuläre Todesfälle berichtet. Vor Studieneinschluss nahmen die Patienten an einer doppelblinden Phase-II-Studie teil und bekamen Erenumab (7 mg, 21 mg oder 70 mg) oder Placebo alle vier Wochen für zwölf Wochen. Bei beiden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verstorbenen Patienten wurden vorbestehende Grunderkrankungen (wie z. B. Atherosklerose, Bluthochdruck, Übergewicht) als Ursache angesehen. Die Studie reicht in ihrem Umfang und ihrer Dauer nicht aus, um die genannten Risiken in der Langzeitbehandlung mit Erenumab auszuschließen (23). Die Studie soll über fünf Jahre laufen und ist von der EMA im Risk Management Plan zu Erenumab als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme – neben dem Spontanmeldesystem für Nebenwirkungen – zur Evaluation der Langzeitsicherheit vorgesehen (24).</p> <p>Im Risk Management Plan zu Erenumab wurde zudem die Überwachung potenzieller kardiovaskulärer Risiken im Rahmen der Spontanmeldesysteme für Nebenwirkungen sowie in einer nichtinterventionellen Studie (NIS) zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Arzneimittel-Anwendungsmustern bei Migränepatienten, die mit prophylaktischen Medikamenten behandelt werden, beauftragt. Die NIS soll anhand der Daten aus den sog. Nordic Registries (Registern aus Dänemark, Norwegen, Schweden und Finnland) erfolgen und auch Daten zur Anwendung von Erenumab in der Schwangerschaft liefern (24).</p> <p>Da CGRP nicht nur ein Vasodilatator ist, sondern auch die Neovaskularisation und die Lymphangiogenese fördert, kann die langfristige CGRP-Blockierung möglicherweise auch die Erholung von Ischämien sowie die Heilung von Wunden und Ulzera behindern (25).</p> <p>Migräne betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter, daher verdienen die teratogenen Risiken besondere Beachtung. CGRP scheint in der Schwangerschaft für die Entwicklung und Anpassung der Gefäßsysteme im Uterus, in der Plazenta und im Fötus eine besondere Rolle zu spielen (26). Im Rattenversuch führte die Gabe eines CGRP-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antagonisten in der Schwangerschaft dosisabhängig zu einem erhöhten Blutdruck, zu geringerem Plazenta- und Geburtsgewicht und zu einer erhöhten fetalen Mortalität (27). Daher kann auch der mögliche Schaden durch Erenumab nicht abschließend beurteilt werden, solange keine umfangreichen Registerdaten über Schwangerschaftsverläufe unter Erenumab-Therapie vorliegen. Hierzu sollten aus Sicht der AkdÄ auch auf nationaler Ebene – neben den Meldungen über das Spontanmeldesystem – weitere aktive Maßnahmen ergriffen werden.</p>	
	<p><b><u>Klinische Aspekte</u></b></p> <p>Der CGRP-Rezeptor-Antagonist Erenumab stellt ein neues Wirkprinzip dar, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Trotzdem ist seine prophylaktische Wirksamkeit lediglich als moderat einzustufen, ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat, die Wirksamkeit von Erenumab im Vergleich zu Placebo ziemlich hoch erscheinen lassen, betrug die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,0 und 2,1 Tage bei EM und CM in den Zulassungsstudien. Damit ist der „Gewinn“ für die Patienten überschaubar, wenn man den Placebo-Effekt berücksichtigt: Nur jeder sechste Patient hat durch Erenumab mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, beruht auf standardisierten Verfahren zur Beurteilung. Für Erenumab beträgt die Number Needed to Treat (NNT) 6, um mehr als 50 % weniger Tage mit Migräne zu haben. Aus klinischer Sicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entspricht dies einer moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens und würde streng formal definitionsgemäß einem geringen Zusatznutzen entsprechen.</p> <p>Zu berücksichtigen ist, dass mit der LIBERTY-Studie jedoch anhand relevanter Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikant belegt wird, dass Patienten, bei denen zwei bis vier vorangehende Behandlungen versagt haben oder zumindest nicht geeignet waren, von diesem neuen Wirkprinzip profitieren können.</p> <p>Nach derzeitiger Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen (Topiramat, Betablocker, Amitriptylin) darzustellen. Ebenso ist die monatliche Applikation als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen dadurch nicht belegt. Die vom pU geplante Head-to-Head-Studie zum direkten Vergleich von Erenumab mit Topiramat wird hier weitere Information liefern.</p> <p>Positiv zu werten ist die Tatsache, dass sich die Wirksamkeit von Erenumab, sofern vorhanden, innerhalb des ersten oder zweiten Behandlungszyklus manifestiert, sodass bei Unwirksamkeit die weitere Behandlung frühzeitig abgesetzt werden kann (28).</p> <p>Einschränkend ist anzumerken, dass allein anhand der LIBERTY-Studie Langzeitschäden, etwa solche, die durch die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP bedingt sein könnten, nicht endgültig auszuschließen sind. Weitere Limitationen von untergeordneter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevanz für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens sind die Nichtberücksichtigung von Patienten mit CM und die Evaluation ausschließlich der höheren zugelassenen Dosis von 140 mg alle vier Wochen.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Erenumab ist der erste monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid CGRP richtet. Im Vergleich zu Placebo erreicht Erenumab in Kombination mit BSC bei statistisch signifikant mehr Patienten eine Reduktion der Migränetage pro Monat um <math>\geq 50\%</math>. UE sowie SUE treten dabei unter Erenumab nicht signifikant häufiger als unter Placebo auf.</p> <p>Der langfristige Nutzen und Schaden einer CGRP-Blockierung durch Erenumab kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewertet werden. Daher sollte aus Sicht der AkdÄ nach einer entsprechenden Befristung durch den G-BA eine erneute Nutzenbewertung vorgenommen werden. So können Daten aus längeren Studien (mit mindestens zwölf Monaten Studiendauer) sowie Daten zu den Fragestellungen 1 und 2 vorgelegt werden. Dies wird auch dazu beitragen, die aktuelle Wissenslücke zum Stellenwert von Erenumab gegenüber herkömmlichen Migräneprophylaktika zu schließen.</p> <p>Um das Schadenspotenzial besser abschätzen zu können, sollten außerdem Registerdaten zu kardiovaskulären Nebenwirkungen und Schwangerschaftsverläufen unter Erenumab vorgelegt werden, die durch Daten aus den Spontanmeldesystemen ergänzt werden.</p> <p>Erenumab bietet gegenüber den verfügbaren Alternativen zur Migräneprophylaxe einen vergleichbaren Effekt. Ein Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint die bessere Verträglichkeit zu</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sein. Ein weiterer Vorteil könnte die vierwöchentliche Applikation sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. Es gibt keinen direkten Vergleich der beiden verfügbaren Dosierungen, dieser ist aber wünschenswert, um festzustellen, welche Patienten von der höheren Dosierung profitieren. Dies ist patientenrelevant und – auch unter ökonomischen Gesichtspunkten – unbedingt zu fordern.</p> <p>In der Zusammenschau dieser Aspekte erscheint aus Sicht der AkdÄ die Beurteilung des Zusatznutzens durch das IQWiG – Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3, also für Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A – unter der Voraussetzung einer Befristung zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit als angemessen.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Erenumab in der Indikation Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3. Der Zusatznutzen von Erenumab ist für Fragestellungen 1 und 2 nicht belegt. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
4. Acis Arzneimittel GmbH: Fachinformation "Flunarizin acis® 5 mg/10 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2018.
5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topiramate®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.
6. Allergan Pharmaceuticals Ireland: Fachinformation "Botox® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Oktober 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Berlin, 13. Juli 2018.
8. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al.: Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553-622.
9. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen". Stand: August 2018.
10. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-19.
11. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.
12. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study (Supplement). *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.
14. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf) (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. Stand: London 24. Januar 2007.

15. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW et al.: Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815-832.
16. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
17. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
18. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-434.
19. Cho SJ, Song TJ, Chu MK: Outcome of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 2.
20. Deen M, Correnti E, Kamm K et al.: Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* 2017; 18: 96.
21. Kee Z, Kodji X, Brain SD: The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Front Physiol* 2018; 9: 1249.
22. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Risk Assessment and risk mitigation review(s) - Application number 761077Orig1s000. 17. Mai 2018.
23. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ et al.: Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237-1243.
24. European Medicines Agency (EMA): Aimovig® - Elicizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000, EMA/88475/2018. London, 31. Mai 2018.
25. Majima M, Ito Y, Hosono K, Amano H: CGRP/CGRP receptor antibodies: potential adverse effects due to blockade of neovascularization? *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 11-21.
26. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS et al.: Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 263-269.
27. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C: Infusion of pregnant rats with calcitonin gene-related peptide (CGRP)(8-37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. *Biol Reprod* 2002; 67: 624-629.
28. Schwedt T, Reuter U, Tepper S et al.: Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018; 19: 92.