

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erenumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat		
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d
3	Patientinnen und 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 ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage. 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 d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best supportive Care (BSC) infrage kommt

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wird die Studie LIBERTY eingeschlossen.

Studiendesign

Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Erenumab + BSC mit Placebo + BSC über 12 Wochen mit

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter episodischer Migräne. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage/Monat (im Mittel 9,1 Migränetage/Monat) und Therapieversagen unter 2 bis 4 vorangegangenen medikamentösen Migräneprophylaxen gehabt haben sowie ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Valproinsäure oder eine Nichteignung für eine solche Therapie. Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt.

Die Gabe von 140 mg Erenumab und Placebo erfolgte alle 4 Wochen subkutan. Diese Dosis ist von der Zulassung von Erenumab umfasst. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit BSC.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ zu Woche 12. Sekundäre relevante Endpunkte waren Symptomatik, weitere Endpunkte zur Morbidität und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung hat der pU für Fragestellung 3 eine Teilpopulation der Studie LIBERTY vorgelegt. In diese sind Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramal oder Amitriptylin. Zudem schließt der pU in die Teilpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure ein, für die Valproinsäure die zeitlich letzte Therapie vor Studieneinschluss war. Dies ist darin begründet, dass Valproinsäure gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) nur bzw. erst dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig ist, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird als geeignet angesehen, die Fragestellung 3 zu beantworten. Die relevante Teilpopulation der Studie LIBERTY für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 193 randomisierte Patientinnen und Patienten.

Mit der Studie LIBERTY liegen für die Fragestellung 3 nur Daten für Patientinnen und Patienten mit 4 bis 14 Kopfschmerztage/Monat vor, nicht aber für Patientinnen und Patienten, die gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) eine chronische Migräne haben. Danach ist eine chronische Migräne definiert als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen im Monat für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens 8 Tagen die Kriterien für eine Migräne erfüllen muss. Diese chronische Migräne ist ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LIBERTY als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Headache Impact Test-6 [HIT-6]), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) sowie der Schadenendpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat), körperliche Funktion (Migraine Physical Function Impact Diary [MPFID]) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]-Headache) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für diese Endpunkte ist unklar, ob eine bedeutsame Anzahl an Tagen bzw. bedeutsame Zeiträume während der Beobachtungsphase unberücksichtigt blieben.

Auf Basis der verfügbaren Daten können maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie LIBERTY trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage/Monat)

Für den Endpunkt Migränetage/Monat werden Responderanalysen für eine Reduktion um $\geq 50\%$ herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab + BSC. Dieser zeigt sich ebenfalls im ergänzend dargestellten Endpunkt Migräneattacken/Monat. Es ergibt sich für den Endpunkt Migränetage/Monat ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC im Vergleich mit BSC.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden Responderanalysen für eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC im Vergleich mit BSC.

Körperliche Funktion (MPFID)

Für den Endpunkt körperliche Funktion (MPFID) zeigt sich für die Domänen Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten und körperliche Beeinträchtigung sowie die übergeordnete Frage zur Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten jeweils für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Erenumab + BSC. Um die Relevanz der statistisch

signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte jeweils relevant sind. Daraus ergibt sich für den Endpunkt körperliche Funktion (MPFID) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC im Vergleich mit BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten (WPAI-Headache) zeigt sich für den Score Absentismus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Scores Präsentismus, Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus) und Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Erenumab + BSC. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird jeweils die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD für die Scores Präsentismus und Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte jeweils relevant sind. Für den Score Aktivitätsbeeinträchtigung liegt das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für die Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC im Vergleich mit BSC. Für Absentismus, Präsentismus und Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus) erhoben mittels des WPAI ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Erenumab + BSC gegenüber BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellungen 1 und 2

Für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt) und für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt) liegen jeweils keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Fragestellung 3

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Studie LIBERTY für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, nur positive Effekte. Diese werden jeweils in der Endpunktkategorie Morbidität beobachtet.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber BSC.

Erwachsene mit chronischer Migräne nach ICHD-3, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst sind, wurden in die Studie LIBERTY nicht eingeschlossen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie LIBERTY erscheint eine Einschränkung der Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gerechtfertigt. Ob die Ergebnisse aus der Studie LIBERTY jedoch auf alle Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne, definiert nach den oben genannten Kriterien, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, anwendbar sind, ist unklar.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erenumab.

Tabelle 3: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.
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
d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
f: Zur Ableitung des Zusatznutzens liegen Daten aus der Studie LIBERTY zu Patientinnen und Patienten mit im Mittel 9,1 Migränetagen/Monat vor. In die Studie wurden keine Patientinnen und Patienten gemäß den ICHD-3-Kriterien für eine chronische Migräne eingeschlossen.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.