

IQWiG-Berichte – Nr. 717

Erenumab (Migräne) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-71
Version: 1.0
Stand: 30.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-71

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Henze, Praxis für Neurologie, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Stefan Kobza
- Christoph Schürmann
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Erenumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT03096834

Keywords: Erenumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT03096834

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.4 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt	13
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	13
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	13
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	13
2.5 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt	14
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	14
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	14
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	14
2.6 Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt	15
2.6.1 Studiencharakteristika	15
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	23
2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)	23
2.6.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)	25
2.6.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)	26
2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)	31
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	31
2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3).....	32
2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)	35

2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studie (Fragestellung 3).....	36
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	37
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	38
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	39
2.8.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	40
2.8.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	40
2.8.3.2	Studienpool	41
2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	42
2.8.4.1	Studiendesign und Population	42
2.8.4.2	Verzerrungspotenzial	44
2.8.4.3	Ergebnisse	45
2.8.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	45
2.8.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	45
2.8.4.3.3	Studienergebnisse.....	51
2.8.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	52
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	52
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	52
2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	52
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	53
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	54
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	54
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	54
2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	54
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	54
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	55

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	56
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	61
3.2.1	Behandlungsdauer	61
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile	65
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	65
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	67
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	67
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	73
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		76
Anhang B – Routinedatenanalyse: ergänzende Informationen		77
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab	3
Tabelle 3: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	21
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	24
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3).....	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3).....	27
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)	33
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Erenumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (Fragestellung 3)	35
Tabelle 16: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	37
Tabelle 17: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
Tabelle 18: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	67
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	68
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	69
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC	76
Tabelle 22: Liste der berücksichtigten Wirkstoffe	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test-6
HLT	High Level Term
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
IHS	International Headache Society
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MPFID	Migraine Physical Function Impact Diary
NHWS	National Health and Wellness Survey
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erenumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.10.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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, Topiramaten 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 Topiramate 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.

2.2 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 4 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: 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>		

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientenpopulationen a, b und c des pU. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Erenumab (Stand zum 05.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Erenumab (letzte Suche am 06.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Erenumab (letzte Suche am 03.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Erenumab (letzte Suche am 13.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Frage- stellung	Studie	Studienkategorie		
		Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
1		keine Daten vorgelegt		
2		keine Daten vorgelegt		
3	CAMG334A2301 (LIBERTY ^b)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Für die Fragestellungen 1 und 2 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Einschätzung der Datenlage entspricht der des pU.

Für die Nutzenbewertung von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie LIBERTY herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. In der Studie LIBERTY wurde eine Behandlung mit Erenumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Damit handelt es sich um eine Studie zu Fragestellung 3 der Nutzenbewertung.

Abschnitt 2.6.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie zur Fragestellung 3.

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

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

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

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

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

2.6.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LIBERTY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit episodischer Migräne (4–14 Tage/Monat) und Therapieversagen von 2–4 medikamentösen Behandlungen zur Migräneprophylaxe ^b	Erenumab + BSC (N = 121) Placebo + BSC (N = 125) Davon relevante Teilpopulation ^c : Erenumab + BSC (n = 88) Placebo + BSC (n = 105)	Screening: bis zu 2 Wochen Baseline-Phase ^d : 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen ^e Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie Nachbeobachtung: 12 Wochen	59 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich 03/2017–10/2017 ^f	primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat $\geq 50\%$ zu Woche 12 sekundär: Morbidität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Es konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen vor Studieneinschluss nur 1 medikamentöse Migräneprophylaxe mit Propranolol / Metoprolol, Topiramate oder Flunarizin fehlgeschlagen war und für die zusätzlich eine Therapie mit 1 weiteren der genannten Wirkstoffe nicht geeignet war.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 2 medikamentöse Migräneprophylaxen mit den in der Fußnote b genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben und die mit Valproinsäure vorbehandelt waren oder für die Valproinsäure nicht geeignet ist.</p> <p>d: Innerhalb der Baseline-Phase wurde die Eignung der Patientinnen und Patienten für die Randomisierung durch Erfassung der Migränezfrequenz (4–14 Tage) und der Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs ($\geq 80\%$) überprüft.</p> <p>e: Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase im offenen Extensionsteil der Studie über 156 Wochen eine weitere Behandlung mit Erenumab erhalten. Bei Patientinnen und Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase die Therapie abbrachen oder nicht an dem Extensionsteil der Studie teilnahmen, fand die Follow-up-Visite 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation statt.</p> <p>f: Datum der letzten Studienvisite der doppelblinden Behandlungsphase der letzten eingeschlossenen Patientin / des letzten eingeschlossenen Patienten: 27.10.2017</p> <p>BSC: Best supportive Care; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie	Intervention	Vergleich
LIBERTY	Erenumab 2-mal 70 mg s.c. (Gesamtdosis 140 mg) alle 4 Wochen erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC: <ul style="list-style-type: none"> ▫ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▫ nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere lokal zugelassene oder empfohlene Interventionen zur Migränebehandlung) ▪ bei Angststörung und / oder Major Depression maximal 1 Arzneimittel / Erkrankung in stabiler Dosierung seit ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^a mit folgenden Wirkstoffen: Propranolol / Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat / Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) ▪ fehlgeschlagene Migräneprophylaxe mit Valproat oder Divalproex nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 1 Monat vor Beginn und während der Baseline-Phase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ medikamentöse oder nicht medikamentöse Migräneprophylaxe ▫ Ergotamine oder Triptane ≥ 10 Tage/Monat ▫ klassische Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Paracetamol) ≥ 15 Tage/Monat ▫ Opioid- oder butalbitalhaltige Analgetika ≥ 4 Tage/Monat ▪ innerhalb von 4 Monaten vor Beginn und während der Baseline-Phase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie mit Botulinumtoxin A im Kopf-Hals-Bereich 	Placebo 2-mal s.c. alle 4 Wochen
<p>a: Es konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen vor Studieneinschluss nur 1 medikamentöse Migräneprophylaxe mit Propranolol / Metoprolol, Topiramat oder Flunarizin fehlgeschlagen war und für die zusätzlich eine Therapie mit 1 weiteren der genannten Wirkstoffe nicht geeignet war.</p> <p>BSC: Best supportive Care; NSAID: nicht steroidales antiinflammatorisches Arzneimittel; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Erenumab + BSC mit Placebo + BSC über 12 Wochen. Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten im offenen Extensionsteil der Studie 156 Wochen mit Erenumab weiterbehandelt werden. Der Extensionsteil der Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter Migräne gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) [3] eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage/Monat und Therapieversagen unter 2 bis 4 vorangegangenen medikamentösen Migräneprophylaxen gehabt haben. Zusätzlich war ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Valproinsäure oder eine Nichteignung für eine solche Therapie Voraussetzung für den Studieneinschluss. Therapieversagen aufgrund von

fehlender Wirksamkeit war in der Studie LIBERTY definiert als fehlende bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach der Gabe des entsprechenden Arzneimittels für einen angemessenen Zeitraum in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening. Ein angemessener Zeitraum wird angegeben als 2 bis 3 Monate gemäß den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation. Therapieversagen aufgrund von fehlender Verträglichkeit war definiert als dokumentierter Abbruch der entsprechenden Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) zu jedem Zeitpunkt vor dem Screening.

In einer sich dem Screening anschließenden 4-wöchigen sogenannten Baseline-Phase wurde mittels einem elektronischen Migränetagebuch die Migränehäufigkeit von 4 bis 14 Migränetagen/Monat ebenso überprüft wie die Compliance der Patientinnen und Patienten das Tagebuch auszufüllen. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Baseline-Phase $\geq 80\%$ betragen. Zur Förderung der Compliance während der Behandlung mit der Studienmedikation wurde den Patientinnen und Patienten empfohlen, täglich zur selben Zeit das Migränetagebuch auszufüllen. Die Compliance wurde bei jeder Studienvsiste überprüft. Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der in der Baseline-Phase ermittelten Migränehäufigkeit (4 bis 7 Migränetage/Monat vs. 8 bis 14 Migränetage/Monat).

Die Gabe von 140 mg Erenumab und Placebo erfolgte alle 4 Wochen subkutan im Rahmen geplanter Visiten durch das Studienpersonal. Gemäß Fachinformation wird eine Dosis von 70 mg Erenumab empfohlen. Allerdings können manche Patienten von einer Dosis von 140 mg profitieren [4]. Der Einsatz von 140 mg in der Studie LIBERTY ist somit von der Zulassung umfasst (siehe Abschnitt 2.8.3.2). Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit BSC erhalten (siehe unten).

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 UEs.

Die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen zum Ende der doppelblinden Behandlung (Woche 12).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Während der Behandlung mit der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich BSC. Dieses umfasste in der Studie LIBERTY sowohl Akutmedikation im Falle einer Migräneattacke als auch nicht medikamentöse Therapien. Die patientenindividuell eingesetzte Akutmedikation wurde im elektronischen Migränetagebuch mit Bezeichnung, Dosisstärke und Applikationsart vom Studienpersonal präspezifiziert. Im Bedarfsfall (während einer Auraphase, zur Behandlung von Migränekopfschmerz oder Nichtmigränekopfschmerz) konnte die Patientin bzw. der Patient individuell aus den präspezifizierten medikamentösen

Behandlungsoptionen auswählen. Auch der Einsatz weiterer, nicht präspezifizierter Akutmedikation war möglich. Diese wurde im elektronischen Patiententagebuch als „anderes“ Arzneimittel aufgeführt. Zudem waren auch verschiedene nicht medikamentöse Maßnahmen zur Migräneprophylaxe möglich. Diese wurden ebenfalls im elektronischen Tagebuch dokumentiert.

Es wird davon ausgegangen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Studie LIBERTY adäquat umgesetzt wurde, da den Patientinnen und Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studie LIBERTY wurden überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die auf mindestens 2 medikamentöse Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben und die mit Valproinsäure vorbehandelt waren oder für die Valproinsäure nicht geeignet ist.

Für die Nutzenbewertung hat der pU für Fragestellung 3 neben der Gesamtpopulation 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, Topiramat 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 [5]) 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 und deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die relevante Teilpopulation der Studie LIBERTY für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst somit insgesamt 193 randomisierten Patientinnen und Patienten.

Studie LIBERTY umfasst ausschließlich Population mit episodischer Migräne

In die Studie LIBERTY wurden ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst allerdings auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne.

In die Studie LIBERTY wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen. Insgesamt durften die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien der Studie LIBERTY pro Monat maximal 14 Kopfschmerztag pro Monat aufweisen. Da Kopfschmerztag sowohl Tage mit Migränekopfschmerz als auch solche

mit Nichtmigränekopfschmerz umfassen, entsprechen die Kriterien der Definition einer episodischen Migräne [3].

Eine chronische Migräne ist nach ICHD-3 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 [3]. Beide Migräneformen unterscheiden sich demnach in der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat [6]. Die Beziehung zwischen episodischer und chronischer Migräne wird von den Autoren einer Publikation zu Unterschieden zwischen episodischer und chronischer Migräne allerdings als komplex angenommen [6]. So kann sich eine episodische Migräne zu einer chronischen Migräne entwickeln und auch umgekehrt. Die Autoren derselben Publikation beschreiben, dass die Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne nicht klar sei, weisen aber darauf hin, dass die entsprechenden Gruppen sich unterscheiden (z. B. bezüglich Epidemiologie, Symptomen oder Komorbiditäten) [6].

Mit der Studie LIBERTY liegen für die Fragestellung 3 nur Daten für die episodische Migräne vor, nicht aber für die chronische Migräne gemäß der oben genannten Definition. Wie aus den Charakteristika der in die Studie LIBERTY eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hervorgeht, lagen sie zu Studienbeginn mit im Mittel 9,1 Migränetagen/Monat (siehe nachfolgender Abschnitt) allerdings in einem Übergangsbereich zur Definition der chronischen Migräne definiert nach ICHD-3. Subgruppenanalysen nach Migränetagen/Monat (4 bis 7 vs. 8 bis 14) aus der Studie LIBERTY zeigten zudem keine statistisch signifikante Interaktion (siehe Abschnitt 2.6.2.4). Eine Einschränkung der Aussage zum Zusatznutzen auf Patienten mit episodischer Migräne erscheint vor diesem Hintergrund 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.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie LIBERTY.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie Charakteristika Kategorie	Erenumab + BSC	Placebo + BSC
LIBERTY	N ^a = 86	N ^a = 104
Alter [Jahre], MW (SD)	43,8 (10,5)	44,6 (11,0)
Geschlecht [w / m], %	81 / 19	88 / 12
Ethnie, n (%)		
asiatisch	0	1 (1,0)
weiß	77 (89,5)	95 (91,3)
andere	9 (10,5)	8 (7,7)
Migränetage/Monat		
MW (SD)	9,1 (2,3)	9,1 (2,5)
4–7 Migränetage/Monat, n (%)	25 (29,1)	34 (32,7)
8–14 Migränetage/Monat, n (%)	61 (70,9)	70 (67,3)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	26,1 (12,2)	23,8 (11,0)
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen ^b , n (%)		
1 ^c	6 (6,8 ^d)	2 (1,9 ^d)
2	44 (50 ^d)	66 (62,9 ^d)
3	33 (37,5 ^d)	28 (26,7 ^d)
4	5 (5,7 ^d)	9 (8,6 ^d)
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD)	4,6 (2,9)	4,4 (2,8)
Einsatz akuter Kopfschmerzmedikation, n (%)		
keine	3 (3,5)	1 (1,0)
jegliche Akutmedikation	83 (96,5)	103 (99,0)
migränespezifisch	70 (81,4)	90 (86,5)
nicht migränespezifisch	61 (70,9)	67 (64,4)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	6 (7,0)	9 (8,7)
gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis, n (%)	66 ^e (75,0)	82 ^e (78,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	3 (3,4)	3 (2,9)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingehen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: unzureichendes Ansprechen auf eine prophylaktische Therapie mit folgenden Wirkstoffen: Propranolol / Metoprolol, Topiram, Flunarizin, Amitriptylin</p> <p>c: zusätzlich mindestens 1 Nichteignung für eine Therapie mit Propranolol / Metoprolol, Topiram, Flunarizin, Amitriptylin</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: An einer Stelle im Modul 4 A findet sich die diskrepante Angabe von 70 (Erenumab + BSC) vs. 83 (Placebo + BSC) Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, auf welcher Quelle diese Zahlen beruhen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen der Studie LIBERTY überwiegend vergleichbar: Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich etwa 44 Jahre alt, überwiegend weiß und die Mehrheit der Population waren Frauen. Überwiegend hatten die Patientinnen und Patienten 8 bis 14 Migränetage/Monat (im Mittel 9,1 Migränetage/Monat) und waren seit durchschnittlich 25 Jahren erkrankt. Nahezu alle Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen verwendeten eine medikamentöse Akutmedikation bei einer Migräneattacke, davon überwiegend ein migränespezifisches Arzneimittel (ausschließlich Triptane, keine Ergotamine). Weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten wendeten nicht medikamentöse Migräneprophylaxen wie beispielsweise progressive Muskelrelaxation oder Ausdauersportarten an.

Der Anteil der Studienabbrüche war sehr niedrig, Angaben zu Therapieabbrüchen in der Studie LIBERTY liegen nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
LIBERTY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LIBERTY als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat
 - allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6)
 - körperliche Funktion, gemessen über den Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
 - Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit, erhoben über den Work Productivity and Activity Impairment-Headache (WPAI-Headache)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Körperliche Funktion (MPFID)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
LIBERTY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja

a: Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet die über die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetag/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Körperliche Funktion (MPFID)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
LIBERTY	N	N	H ^a	N	H ^a	N	H ^a	- ^b	N	N
<p>a: keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte zu den geplanten Erhebungszeitpunkten (Symptomatik und körperliche Funktion [MPFID]: täglich; Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit [WPAI]: wöchentlich) zu Ende der doppelblinden Behandlung.</p> <p>b: Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet die über die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; H: hoch; HIT-6: Headache Impact Test-6; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>										

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie der Schadenendpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Symptomatik (Migränetag/Monat), körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (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. Für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.8.4.2. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

2.6.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Erenumab + BSC mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Tabelle zu häufigen UEs ist in Anhang A dargestellt. Da in der Studie LIBERTY nur sehr wenige SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LIBERTY					
Mortalität					
Gesamtmortalität	86	0 (0)	104	0 (0)	–
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	86	26 (30,2)	104	14 (13,5)	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005 ^a
Migräneattacken/Monat, Reduktion um ≥ 50 % (ergänzend dargestellt)	86	20 (23,3)	104	12 (11,5)	2,02 [1,05; 3,88]; 0,033 ^a
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	86	44 (51,2)	104	28 (26,9)	1,90 [1,30; 2,77]; $< 0,001^a$
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	86	52 (60,5)	104	61 (58,7)	–
SUEs	86	2 (2,3)	104	1 (1,0)	2,42 [0,22; 26,22]; 0,592 ^a
Abbruch wegen UEs	86	0 (0)	104	2 (1,9)	– ^b ; 0,228 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
BSC: Best supportive Care; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Erenumab + BSC			Placebo + BSC			Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW ^b (SE)	
LIBERTY							
Morbidity							
körperliche Funktion (MPFID ^d)							
Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten	86	13,53 (8,13)	-3,17 (0,95)	104	13,98 (8,85)	0,58 (0,81)	-3,74 [-6,09; -1,39]; 0,002 Hedges' g ^e : -0,45 [-0,74; -0,16]
körperliche Beein- trächtigung	86	12,56 (9,30)	-2,05 (0,96)	104	13,03 (9,61)	1,63 (0,82)	-3,68 [-6,08; -1,28]; 0,003 Hedges' g ^e : -0,44 [-0,73; -0,15]
Gesamtaus- wirkung auf tägliche Aktivitäten	86	13,92 (8,37)	-2,73 (1,00)	104	14,45 (8,96)	1,01 (0,86)	-3,74 [-6,25; -1,24]; 0,004 Hedges' g ^e : -0,42 [-0,71; -0,14]
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS ^f)	86	79,66 (16,80)	2,1 (2,12)	104	77,50 (19,92)	0,76 (1,81)	1,35 [-4,18; 6,88]; 0,630
Beeinträchtigung der Arbeits- produktivität und Aktivität (WPAI- Headache ^d)							
Absentismus ^{g, h}	61	8,88 (14,29)	-2,68 (1,67)	75	7,26 (14,89)	1,21 (2,26)	-3,89 [-9,47; 1,69]; 0,170
Präsentismus ^{g, i}	61	36,23 (24,09)	-11,00 (3,10)	74	33,65 (24,08)	-2,11 (3,18)	-8,88 [-17,50; -0,27]; 0,043 Hedges' g ^e : -0,35 [-0,69; -0,01]
Gesamt- einschränkung (Absentismus + Präsentismus) ^{g, j}	61	42,24 (22,81)	-12,61 (3,18)	74	36,26 (25,64)	-1,96 (3,50)	-10,65 [-19,79; -1,51]; 0,023 Hedges' g ^e : -0,34 [-0,68; 0,00]
Aktivitäts- beeinträchti- gung ^j	85	42,35 (23,84)	-7,65 (2,71)	104	37,12 (22,63)	0,08 (2,38)	-7,74 [-14,55; -0,93]; 0,026 Hedges' g ^e : -0,32 [-0,47; -0,22]
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	nicht erhoben ^k						

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>c: Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baselinewert, Krankheitsschwere, Visite sowie Wechselwirkung von Behandlung und Visite</p> <p>d: höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab</p> <p>g: Auswertung umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen</p> <p>h: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, Angabe der Abwesenheitsstunden in %</p> <p>i: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit, Angabe der Arbeitsstunden mit Beeinträchtigung in %</p> <p>j: Angaben in %</p> <p>k Abweichend vom Vorgehen des pU werden die über die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der Morbidity zugeordnet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in den Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellten Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), SUEs und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise und für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat), körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.6.2.2) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie LIBERTY gemeinsam betrachtet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den Responderanalysen zu den Schwellenwerten 50 % und 75 % einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab ableitet. Außerdem schließt der pU den Endpunkt Migräneattacken/Monat als eigenständigen Endpunkt in seine Bewertung ein.

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.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass dieser den HIT-6 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Instrument MPFID der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und auf Basis einer Responderanalyse für die Domänen Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten sowie körperliche Beeinträchtigung zusammen mit den Ergebnissen zum Instrument HIT-6 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ableitet. Das Ergebnis der Domäne zur Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten des MPFID berücksichtigt der pU nicht.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) lediglich ergänzend betrachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die über die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet. Auf dieser Basis leitet er einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ab.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)

In der Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.4.3.4):

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (4 bis 7 Migränetage/Monat / 8 bis 14 Migränetage/Monat)
- Anzahl vorheriger medikamentöser Migräneprophylaxen mit Therapieversagen (≤ 2 / > 2)

Die Auswahl der potenziellen Effektmodifikatoren weicht von der des pU ab. Das Subgruppenmerkmal Alter wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in der Studie LIBERTY als Trennwert für dieses Subgruppenmerkmal lediglich das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten präspezifiziert war und nicht inhaltlich begründet ist. Zudem definiert der pU die Anzahl vorheriger medikamentöser Migräneprophylaxen mit Therapieversagen nicht als potenziellen Effektmodifikator. Für das Merkmal Anzahl vorheriger medikamentöser Migräneprophylaxen mit Therapieversagen (≤ 2 / > 2) liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Insgesamt wurden für die betrachteten Subgruppenmerkmale keine statistisch signifikanten Interaktionen beobachtet. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Migränetage/Monat

Der Endpunkt Migränetage/Monat wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies wird maßgeblich aus den vorliegenden Werten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn zur allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) abgeleitet. Diese Werte zeigen, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz hatten (zu den Schweregradkategorien des HIT-6 siehe Abschnitt 2.8.4.3.2). Mit dem Instrument HIT-6 wird zwar Kopfschmerz allgemein erhoben und nicht spezifisch Migränekopfschmerz, allerdings wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass aufgrund der Krankheitslast durch Migränekopfschmerz der Patientengruppe, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, das Instrument HIT-6 zur Einschätzung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Migränetage/Monat geeignet ist. Die Einschätzung zur Endpunktkategorie weicht nicht von der des pU ab. Allerdings begründet der pU sein Vorgehen mit der Definition des Migränetages nach ICHD-3 und Studienprotokoll: ein Migränetag ist demnach als solcher klassifiziert, wenn die Patientin bzw. der Patient mindestens eine mittelschwere Schmerzintensität aufweist oder sie / er Akutmedikation zur Verhinderung des mittelschweren bis schweren Kopfschmerzes einnimmt. Die Argumentation allein basierend auf der Ausprägung der Schmerzintensität ist nicht ausreichend, da gemäß Studienprotokoll auch solche Tage als Migränetage gewertet wurden, an denen eine Patientin bzw. ein Patient eine migränespezifische Akutmedikation einsetzte, was auch durch andere Symptome, z. B. Auren, ausgelöst sein kann. Hierbei war unerheblich, wie ausgeprägt die Symptomatik und damit auch die Schmerzintensität war. Zudem ist insbesondere eine mittelschwere Schmerzintensität nicht per se als schwer bzw. schwerwiegend einzustufen.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Der Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) wird in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet. Zur Begründung siehe die Argumentation für die Einstufung der Endpunktkategorie des Endpunkts Migränetage/Monat. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache) liegen keine Angaben zu Schwellenwerten für die Scores vor, die eine Einstufung der Beeinträchtigung als schwer / schwerwiegend ermöglicht. Aus diesem Grund wird der Endpunkt in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt nur ergänzend darstellt.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (Migränetage/Monat), Reduktion um ≥ 50 %	30,2 % vs. 13,5 % RR: 2,25 [1,25; 4,03] RR: 0,44 [0,25; 0,80] ^c ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	51,2 % vs. 26,9 % RR: 1,90 [1,30; 2,77] RR: 0,53 [0,36; 0,77] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperliche Funktion (MPFID)		
Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten	-3,17 vs. 0,58 MD: -3,74 [-6,09; -1,39]; p = 0,002 Hedges' g ^d : -0,45 [-0,74; -0,16]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Beeinträchtigung	-2,05 vs. 1,63 MD: -3,68 [-6,08; -1,28]; p = 0,003 Hedges' g ^d : -0,44 [-0,73; -0,15]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten	-2,73 vs. 1,01 MD: -3,74 [-6,25; -1,24]; p = 0,004 Hedges' g ^d : -0,42 [-0,71; -0,14]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	2,1 vs. 0,76 MD: 1,35 [-4,18; 6,88]; p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fragestellung 3) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)		
Absentismus	-2,68 vs. 1,21 MD: -3,89 [-9,47; 1,69]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Präsentismus	-11,00 vs. -2,11 MD: -8,88 [-17,50; -0,27]; p = 0,043 Hedges' g ^d : -0,35 [-0,69; -0,01]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus)	-12,61 vs. -1,96 MD: -10,65 [-19,79; -1,51]; p = 0,023 Hedges' g ^d : -0,34 [-0,68; 0,00]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung	-7,65 vs. 0,08 MD: -7,74 [-14,55; -0,93]; p = 0,026 Hedges' g ^d : -0,32 [-0,47; -0,22] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorgelegt ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	2,3 % vs. 1,0 % RR: 2,42 [0,22; 26,22]; p = 0,592	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 1,9 % RR: - ^f ; p = 0,228	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e: Der pU ordnet die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. f: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Erenumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (Fragestellung 3)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ▪ Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit (WPAI-Headache), Aktivitätsbeeinträchtigung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
BSC: Best supportive Care; HIT-6: Headache Impact Test-6; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

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 [4], 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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht nur insofern von der des pU ab, als dieser sich zum Stellenwert von Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne definiert nach ICHD-3 zur Ableitung des Zusatznutzens nicht äußert.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studie (Fragestellung 3)

Novartis. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY): study CAMG334A2301; statistical analysis plan; final amendment1 [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY): study CAMG334A2301; clinical study report; double-blind treatment phase [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY): study CAMG334A2301; clinical trial protocol; v03 clean [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY): study CAMG334A2301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis Pharma Services. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18.

Novartis Pharmaceuticals. A study evaluating the effectiveness of AMG 334 injection in preventing migraines in adults having failed other therapies (LIBERTY): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.10.2018 [Zugriff: 07.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096834>.

Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD 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(10161): 2280-2287.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16: 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 Topiramate 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, Topiramate, 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, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramate 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.</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>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 (siehe Abschnitt 2.6.3.2).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht nur insofern von der des pU ab, als dieser sich zum Stellenwert von Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne definiert nach ICHD-3 zur Ableitung des Zusatznutzens nicht äußert.

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Erenumab als Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) bei unbehandelten Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin
- b) bei Patientinnen und Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
 - Hinweis zur Valproinsäure: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
 - Hinweis zu Clostridium botulinum Toxin Typ A: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
- c) für Patientinnen und Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben: BSC
 - als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

Zu Population c) (entsprechend Fragestellung 3 der Nutzenbewertung) weist der pU auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA hin, in dem der G-BA ausführte, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, es aber nicht zwingend vorausgesetzt werden könne, dass die Patientinnen und Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Daher könne im Rahmen einer Studie die Behandlung mit BSC in der Patientenpopulation c) dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a [entsprechend Fragestellung 1 der Nutzenbewertung]) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

In der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass sich der G-BA explizit auf die Situation im Rahmen einer klinischen Studie und auf die Behandlungssituation der Migräneprophylaxe insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung bezieht.

Über die Ausführungen des pU hinaus weist der G-BA außerdem auf Folgendes hin:

- Für die Patientenpopulation b) (entsprechend Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) müssen alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramaten oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe b) unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.
- In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Gruppe a) für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen. Dabei soll dargelegt werden, weshalb diese Patientinnen und Patienten trotzdem für den Einschluss in eine Studie infrage kommen, da in der Regel Gründe für Nichteignung (z. B. Schwangerschaft, Komorbiditäten etc.) auch übliche Ausschlussgründe in einer Studie sind.
- Übergreifend weist der G-BA darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, auf welche Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Erenumab verwendet wurden. Es zu begründen, dass die Dauer der Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten adäquat war, um diese als Therapieversagen auf die jeweiligen vorangegangenen Therapien zu klassifizieren. Darüber hinaus entspricht eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)therapie / Begleittherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Erlaubte Begleit- und Rescuetherapien zur Behandlung der Migräne sollten in der Studie präspezifiziert und dokumentiert werden.

Dass der pU die Ausführungen des G-BA zu den Populationen a) und b) nicht aufführt, bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da für die entsprechenden Fragestellungen 1 und 2 keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.1 an, mit dem Dossier den Zusatznutzen von Erenumab darzustellen. Er formuliert zwar keine explizite Fragestellung, beschreibt aber ausführlich anhand des PICO-Schemas sein Ziel der Nutzenbewertung.

Der pU führt bereits an dieser Stelle des Dossiers aus, ausschließlich Daten zur Fragestellung 3 vorzulegen und geht auf Aspekte der Relevanz der Studie für die Nutzenbewertung ein. Zur Kommentierung dieser Aspekte siehe Abschnitt 2.8.3.2. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Basis von RCTs oder Metaanalysen von RCTs mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist insgesamt angemessen.

Einschlusskriterien

Die vom pU definierten Einschlusskriterien sind insgesamt angemessen.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.4.3.2 zu finden.

Behandlungsdauer

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden dem pU folgend Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen berücksichtigt. Dies ist darin begründet, dass die EMA-Guideline zur Durchführung klinischer Studien von Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne eine Behandlung von 3 Monaten empfiehlt [9]. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird durch die Empfehlung der International Headache Society (IHS) gestützt [3]. Da es sich bei Migräne allerdings um eine chronische Erkrankung handelt, sind grundsätzlich Studien mit einer längeren Behandlungsdauer anzustreben.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Über die zu Fragestellung 3 identifizierte Studie LIBERTY hinaus wurden keine weiteren relevanten Studien zu Erenumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat umfasst die RCT LIBERTY. Die Studie vergleicht Erenumab + BSC mit Placebo + BSC.

Zulassungsgemäße Anwendung von Erenumab

Der pU weist darauf hin, dass in der von ihm herangezogenen Studie LIBERTY Erenumab ausschließlich in einer Dosierung von 140 mg alle 4 Wochen verabreicht wurde. Da laut Fachinformation die Gabe von 70 mg Erenumab alle 4 Wochen empfohlen wird, aber „manche Patientinnen und Patienten [...] von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren [können]“ [4], stellte der pU für das Dossier eine entsprechende Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI), um den zulassungsgemäßen Einsatz von Erenumab in der Studie LIBERTY zu klären. Gemäß PEI entspricht die Patientenpopulation der Studie LIBERTY jener Population, die laut Fachinformation von 140 mg Erenumab profitieren kann. Die Population der Studie LIBERTY, so das PEI, konstituiert sich aus Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage/Monat), die auf 2 bis 4 vorangegangene prophylaktische Migränetherapien nicht ausreichend angesprochen haben. Die Charakteristika der

Studienpopulation, so das PEI weiter, überschneiden sich mit jener, für die in den Zulassungsstudien eine numerische Überlegenheit des 140 mg Erenumab-Dosisregimes gefunden worden sei. Entsprechend der Einschätzung des PEI wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie LIBERTY die Gabe von 140 mg Erenumab angemessen ist.

Relevanz der Studie

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie LIBERTY in die Nutzenbewertung für Fragestellung 3 eingeschlossen.

Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pU keine Daten vor.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.8.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie LIBERTY sind nachvollziehbar beschrieben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studie LIBERTY wurden Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen unter 2 bis 4 medikamentösen Migräneprophylaxen mit folgenden Wirkstoffen eingeschlossen: Propranolol / Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Valproinsäure / Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal zugelassene Wirkstoffe (z. B. Oxeteron oder Pizotifen). Ein Studieneinschluss war auch möglich bei nur 1 Therapieversagen unter entweder Propranolol / Metoprolol, Topiramate oder Flunarizin, und Versagen oder Nichteignung eines zweiten der genannten Wirkstoffe / Wirkstoffklassen. Weiterhin musste bei den Patientinnen und Patienten ein Versagen oder eine Nichteignung einer Therapie mit Valproinsäure vorliegen.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zur Gesamtpopulation (Population I gemäß pU) sowie zu einer Teilpopulation (Population II gemäß pU) der Studie LIBERTY vor. Beide Populationen berücksichtigt er in der Ableitung des Zusatznutzens. Der pU zieht zur Bildung der Teilpopulation folgende Kriterien heran:

- 1) Therapieversagen unter ≥ 2 vorangegangenen Migräneprophylaxen mit folgenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen: Propranolol / Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Amitriptylin oder
- 2) Therapieversagen unter 1 Migräneprophylaxe und ≥ 1 Nichteignung einer weiteren Therapie (jeweils aus der Liste der unter 1) genannten Wirkstoffklassen)
- 3) Für alle Patientinnen und Patienten gilt zudem für die Vorbehandlung mit Valproinsäure: zeitlich letzte verabreichte Migräneprophylaxe; das Startdatum der Valproinsäure-

Therapie musste zeitlich nach den Startdaten aller anderen betrachteten medikamentösen Migräneprophylaxen und das Enddatum der Valproinsäure-Therapie musste zeitlich nach allen anderen Enddaten liegen

Den Auswahlkriterien des pU zur Bildung der Teilpopulation wird nur teilweise zugestimmt: Das unter 1) beschriebene Kriterium bildet die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist angemessen. Das unter 2) genannte Kriterium ist nicht sachgerecht: Bei nur 1 fehlgeschlagenen Vortherapie und der zusätzlichen Nichteignung 1 weiteren medikamentösen Migräneprophylaxe ist zumindest nicht auszuschließen, dass für die Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien infrage gekommen sein kann. Da in der so vom pU gebildeten Teilpopulation allerdings insgesamt nur wenige Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllten (siehe Tabelle 8), bleibt das 2. Kriterium des pU für die Nutzenbewertung ohne weitere Konsequenz. Das unter 3) benannte Kriterium ist als hinreichende Annäherung für die relevante Teilpopulation in der multinational durchgeführten Studie LIBERTY nachvollziehbar, da für den adäquaten Einsatz mit Valproinsäure in Deutschland die Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K [5]) zu beachten ist. Demnach ist Valproinsäure nur bzw. erst dann zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der gebildeten Teilpopulation (Population II des pU) für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie LIBERTY als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Hierzu stellt der pU Daten aus der Studie LIBERTY für die Parameter Population, Land, Alter und Geschlecht Krankenkassen-Daten [10,11] und Online-Patientenbefragungen [12,13] gegenüber. Darüber hinaus bezieht er sich auf die deutsche S1-Leitlinie [14] und die europäische Leitlinie [15] zur Migränetherapie. Er führt aus, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich Alter und Geschlecht dem Versorgungsalltag entsprechen. Der in der Studie LIBERTY beobachtete hohe Frauenanteil werde zudem durch epidemiologische Arbeiten zu Migräne in Deutschland gestützt [16,17]. Der pU führt weiterhin aus, dass die Studie LIBERTY primär in europäischen Zentren durchgeführt wurde, wobei mit etwa 27 % ein bedeutsamer Anteil aus deutschen Zentren stamme. Die Behandlung der Migräne in der Studie entspreche zudem der deutschen und der europäischen Leitlinie zur Migränetherapie: so hätten die Patientinnen und Patienten der in den Leitlinien empfohlenen medikamentösen Migräneprophylaxen sowie im Verlauf der Studie LIBERTY die empfohlenen Akutmedikamente sowie nicht medikamentöse Interventionen erhalten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (Studienebene) und auch für alle Endpunkte als niedrig. Anders als vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die vorliegende Nutzenbewertung für die Endpunkte Migränetage/Monat, MPFID und WPAI-Headache jeweils als hoch eingestuft. Die genannten Endpunkte wurden über das von den Patientinnen und Patienten täglich zu führende elektronische Migränetagebuch erhoben. Die Erhebung sollte für die Instrumente täglich (MPFID) bzw. wöchentlich (WPAI-Headache) erfolgen. Der Endpunkt Migränetage/Monat wurde aus den täglichen Eintragungen zur Symptomatik ermittelt. Der Grund dafür, dass bei diesen 3 Endpunkten von hohem Verzerrungspotenzial ausgegangen wird, liegt darin, dass aufgrund fehlender Informationen unklar bleibt, für wie viele Patientinnen und Patienten entsprechende Eintragungen in das Migränetagebuch fehlen. Dies ist deshalb wichtig, weil für die Auswertung der Migränetage/Monat bei Patientinnen und Patienten, für die für weniger als 14 Tage des letzten Monats Einträge vorlagen, ein Nichterreichen des Responsekriteriums angenommen wurde. Für die Auswertungen von MPFID und WPAI-Headache wurden Mittelwerte über die verfügbaren Eintragungen eines Monats gebildet. Für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Einträgen an vielen Tagen ist möglich, dass die Berechnung eines Endpunkts auf Grundlage der nur berichteten Tage bedeutsam von einer vollständigen Berechnung auf Grundlage aller Tage abweicht. Um das mögliche Ausmaß einer Verzerrung der Responderanalysen und Analysen mit gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) einschätzen zu können, wären daher beispielsweise Häufigkeitstabellen notwendig, aus denen für Monat 3 (für den Endpunkt Migränetage/Monat) bzw. den gesamten Beobachtungszeitraum (für die Endpunkte erhoben mittels MPFID und WPAI-Headache) hervorgeht, für wie viele Patientinnen und Patienten an wie vielen Tagen innerhalb eines jeweiligen Monats Eintragungen fehlen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität weicht die Einschätzung für die vorliegende Nutzenbewertung insofern ab, als anders als vom pU keine der eingesetzten Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2). Es liegen keine Daten für diesen Endpunkt vor.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung als Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), SUEs und Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial, wie vom pU beschrieben, als niedrig anzusehen.

2.8.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils keine und für die Fragestellung 3 nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, beschreibt der pU keine Methodik zur Berechnung von Metaanalysen. Das ist angemessen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

2.8.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie LIBERTY wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.

Morbidität

Die Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie LIBERTY aus den Eintragungen der Patientinnen und Patienten in das elektronische Migränetagebuch erhoben.

- Migränetage/Monat: eingeschlossen

Ein Migränetag war in der Studie LIBERTY definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin bzw. ein Patient einen Migränekopfschmerz dokumentierte. Dies galt unabhängig davon, ob ein Migränekopfschmerz neu auftrat, fortbestand oder wieder auftrat. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Migräne mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von ≥ 30 Minuten, die zudem entsprechend der ICHD-3-Klassifikation [3] ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt:

- ≥ 2 der folgenden Schmerzcharakteristika: einseitig, pochend, mittelschwer bis schwer, Verschlimmerung bei Anstrengung / körperlicher Aktivität
- ≥ 1 der folgenden Begleitsymptome:
 - Übelkeit und / oder Erbrechen
 - Fotophobie und Phonophobie

Ein Kalendertag wurde auch als Migränetag gewertet, an dem eine migränespezifische Akutmedikation während einer Aura oder zur Behandlung des Kopfschmerzes eingenommen wurde, unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder Begleitsymptome. Als

Migränetage/Monat wurden die Migränetage zwischen 2 Gaben der Studienmedikation gezählt (also innerhalb von 4 Wochen, normiert auf 28 Tage).

Der pU stellt für den Endpunkt Migränetage/Monat die mittlere Änderung der Anzahl der Migränetage/Monat zu Woche 12 sowie Responderanalysen mit den Responsekriterien einer Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zum Ende der doppelblinden Behandlung, jeweils im Vergleich zur Baseline-Phase, dar.

Die Responsekriterien waren wie auch die Mittelwertdifferenzen für diesen Endpunkt in der Studie LIBERTY präspezifiziert. Der pU führt unter anderem aus, dass der Endpunkt Migränetage/Monat die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten widerspiegeln und damit patientenrelevant sei. Die Patientenrelevanz des Responsekriteriums Reduktion um $\geq 50\%$ begründet er unter anderem mit der Empfehlung der IHS, dieses Responsekriterium in klinischen Studien heranzuziehen [18]. Zudem seien die Responsekriterien einer Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ als Standard in klinischen Studien abgebildet [19,20]. Eine vollständige Symptombefreiheit, entsprechend einer 100%igen Response, sei besonders patientenrelevant.

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Migränetage/Monat wird geteilt. Ebenso zugestimmt wird, dass alle 3 genannten Responsekriterien grundsätzlich patientenrelevant sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung zu Erenumab liegen ausschließlich Daten zur Fragestellung 3 vor. Diese umfasst Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die medikamentöse Therapieoptionen zur Migräneprophylaxe ausgeschöpft sind und für die daher nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Für diese Patientenpopulation stellt bereits die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ ein angemessenes Responsekriterium dar. Abweichend vom Vorgehen des pU wird daher in der vorliegenden Situation ausschließlich die Responderanalyse zum Responsekriterium 50% herangezogen.

- Migräneattacken/Monat: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

In der Studie LIBERTY war eine Migräneattacke definiert als Episode eines qualifizierten Migränekopfschmerzes oder der Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation im Rahmen einer Aura. Als 1 Migräneattacke wurden Attacken gezählt mit zeitweiser Unterbrechung des Kopfschmerzes, z. B. durch eine Schlafphase oder zwischenzeitlicher Remission sowie nach zunächst erfolgreicher Behandlung mit Akutmedikation, die innerhalb von 48 Stunden wieder auftreten. Ebenfalls als 1 Attacke galt eine länger als 48 Stunden anhaltende Migräneattacke. Als Migräneattacken/Monat wurden die Migräneattacken zwischen 2 Gaben der Studienmedikation gezählt (also Attacken innerhalb von 4 Wochen, normiert auf 28 Tage).

Der pU legt wie zum Endpunkt Migränetage/Monat Analysen zu den Responsekriterien 50% , 75% und 100% vor. Zudem zieht er die mittlere Änderung der Anzahl der Migräneattacken/Monat zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Phase heran. Die Patientenrelevanz des Responsekriteriums von 50% begründet der pU damit, dass in der deutschen S1-Leitlinie dieser Schwellenwert als Therapieziel definiert sei [14], sowie den

Empfehlungen der EMA und IHS zur Durchführung von klinischen Studien zur Migränetherapie als Wirksamkeitsendpunkt [9,18].

Der Endpunkt Migräneattacken/Monat wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, sondern ergänzend zum Endpunkt Migränetage/Monat dargestellt, da die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten durch den Endpunkt Migränetage/Monat genauer abgebildet wird. Dies wiederum ist begründet in der Definition der Migräneattacke in der Studie LIBERTY: Während es für die Einstufung eines Kalendertages als Migränetag unerheblich ist, ob ein Migränekopfschmerz beginnt, anhält oder aufhört, ist bei der Erfassung der Attacke als solche der Zeitraum, innerhalb der der Migränekopfschmerz erneut auftritt, von zentraler Bedeutung. So wird ein wiederauftretender Migränekopfschmerz innerhalb von 48 Stunden als eine Migräneattacke gezählt, während 2 Migränetage erfasst werden. Mit der Definition der Migräneattacke ist eine Unterscheidung der Krankheitslast bei Patientinnen und Patienten mit derselben Anzahl an Migräneattacken/Monat, aber unterschiedlicher Anzahl von Migränetagen/Monat nicht möglich. Um darüber zu informieren, in wie vielen Migräneattacken die Migränetage münden, wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um $\geq 50\%$ ergänzend zum Endpunkt Migränetage/Monat dargestellt.

- Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat: nicht eingeschlossen

Die Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat sind in der Studie LIBERTY definiert als die Tage zwischen 2 Gaben der Studienmedikation, an denen die Patientin bzw. der Patient eine migränespezifische Akutmedikation benötigt.

Der pU sieht die Patientenrelevanz darin begründet, dass eine Reduktion der migränespezifischen Akutmedikation einen wichtigen Aspekt in der Migränetherapie darstellt, da insbesondere für Patientinnen und Patienten mit lang bestehender Migräne und häufigen Attacken die Gefahr besteht, einen Kopfschmerz aufgrund eines Medikamentenübergebrauchs zu entwickeln.

Migränetage werden bereits über den Endpunkt Migränetage/Monat in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Da diese Operationalisierung alle Migränetage umfasst, ist durch den Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat keine darüber hinausgehende Information zu Migränetagen zu erwarten. Aus diesem Grund wird der Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6): eingeschlossen

Der HIT-6 ist ein Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats [21]. Ursprünglich wurde der HIT-6 zwar nicht spezifisch für die Indikation Migräne entwickelt, allerdings liegen Validierungspublikationen auch zu Patientinnen und Patienten mit chronischer

und episodischer Migräne vor [22,23]. Die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz wird anhand einer Likert-Skala erhoben. Pro Frage können die Antworten „nie“, „selten“, „manchmal“, „sehr oft“ und „immer“ vergeben werden. Je nach Antwort werden die Fragen mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten gewichtet. Es wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer ausgeprägteren Beeinträchtigung durch Kopfschmerz. Ein Gesamtscore ≤ 49 bedeutet keine bis wenig Beeinträchtigung, 50 bis 55: etwas Beeinträchtigung, 56 bis 59: wesentliche Beeinträchtigung und ein Gesamtscore ≥ 60 bedeutet schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz [23].

Der pU zieht Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Woche 12 heran und zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung sowie Verschlechterung im HIT-6-Gesamtscore um jeweils ≥ 5 Punkte. Der gewählte Schwellenwert zur Verbesserung war in der Studie LIBERTY präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung steht aufgrund des Therapieziels der Migräneprophylaxe die Verbesserung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz im Vordergrund. Zudem hatten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, weshalb die Messung der Verschlechterung nicht sinnvoll ist. Entsprechend wird die Verbesserung um ≥ 5 Punkte in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU legt hierzu eine Publikation [24] zur Validierung der Relevanzschwelle von 5 Punkten vor.

Der pU ordnet den HIT-6 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Einschätzung wird nicht geteilt: Die 6 Fragen des HIT-6 wurden aus einem 54 Items umfassenden Itempool gebildet. In der Validierungspublikation ist zwar beschrieben, dass der Fragebogen die Aspekte Schmerz, soziale Funktion, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychologische Belastung abdecke [21], mehrere Publikationen zeigen jedoch, dass dem Instrument nur 1 Dimension zugrunde liegt [21,22,25]. Damit ist nicht nachvollziehbar, dass der HIT-6 die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) abbildet. Aus diesem Grund wird das Instrument der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- körperliche Funktion (MPFID): eingeschlossen

Der MPFID ist ein Instrument zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Er umfasst die 2 Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ (7 Items) und „physische Beeinträchtigung“ (5 Items) sowie 1 Item zur Bewertung der Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten [26]. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Jedes Item kann Werte zwischen 1 und 5 annehmen. Der Grad der körperlichen Funktion wird dabei je nach Item eingestuft, zum Beispiel „ohne Schwierigkeiten“ bis „nicht dazu in der Lage“ oder „nie“ bis „die ganze Zeit“. Die Punktwerte je Item werden innerhalb der Domäne aufaddiert und auf 0 bis 100 transformiert. Für die 2 Domänen und die übergeordnete Frage werden so jeweils getrennte Scores gebildet. Ein höherer Wert entspricht einer ausgeprägten Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch die Migräne. Der MPFID wurde täglich erhoben und die Beeinträchtigung innerhalb der letzten 24 Stunden abgefragt.

Der pU stellt für die 3 Scores „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“, „physische Beeinträchtigung“ und „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ die mittlere Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Phase dar. Zu den beiden Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ und „physische Beeinträchtigung“ legt der pU zudem Responderanalysen zu einer Verbesserung um jeweils ≥ 5 Punkte zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Phase vor.

Das vom pU herangezogene Responsekriterium wird auf Grundlage der vom ihm vorgelegten Quelle [27] als nicht valide erachtet. Bei der Quelle handelt es sich lediglich um einen Abstract zur Validität des Responsekriteriums. Auf Basis der vorgelegten Information ist die Bewertung der Validität des Responsekriteriums nicht möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur Baseline-Phase herangezogen.

Der pU ordnet den MPFID der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu, obwohl er in seiner Beschreibung des Instruments selbst vermerkt, dass das Instrument die körperliche Funktionsfähigkeit erfasse. Dieser Beschreibung wird zugestimmt, und deshalb wird für die vorliegende Nutzenbewertung der MPFID abweichend vom Vorgehen des pU der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, da er die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch, sozial) einer Patientin bzw. eines Patienten nicht abbildet.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D-5L erfolgt anhand einer VAS (0 bis 100), auf welcher die Patientin oder der Patient die Frage hinsichtlich ihres oder seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [28].

Der pU legt Auswertungen zur mittleren Veränderung der VAS zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Phase vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands durch die VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant eingestuft und die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU ordnet das Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die EQ-5D VAS der Morbidität zugeordnet.

- Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache, Version 2.0): eingeschlossen

Bei dem WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. In der Studie LIBERTY wurde der Fragebogen alle 4 Wochen ausgewertet. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden [29]. Es werden folgende Scores berechnet, die die prozentuale Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angeben: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Absentismus),

Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit (Präsentismus), Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz (Absentismus + Präsentismus) und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz.

Der pU legt Auswertungen für die mittlere Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline-Phase vor. In die Auswertungen zu Absentismus, Präsentismus sowie Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz gehen nur Werte von Patientinnen und Patienten ein, die sich zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis befanden.

Der pU stellt die Ergebnisse des WPAI-Headache lediglich ergänzend dar und zieht die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wird der WPAI-Headache in die Nutzenbewertung eingeschlossen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben.

Der pU ordnet die über die Instrumente HIT-6, MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Detaillierte Begründungen zur Zuordnung der Instrumente in die Endpunktkategorie Morbidität sind den Ausführungen zu den genannten Instrumenten in diesem Abschnitt zu entnehmen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: nicht eingeschlossen

Der pU zieht in Modul 4 A als spezifisches UE den High Level Term (HLT) Reaktionen an der Injektionsstelle heran. Eine Begründung zur Auswahl dieses UE gibt er nicht.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden keine spezifischen UEs ausgewählt.

2.8.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.6.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Die Angaben des pU zur Methodik von Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe finden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5. Die Methodik wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Sie ist angemessen.

Subgruppenmerkmale

Der pU legt für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen für folgende Merkmale vor:

- Alter (≤ 46 Jahre / > 46 Jahre); dabei ist der Trennwert des Subgruppenmerkmals Alter in der Studie LIBERTY der Median.
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Krankheitsschwere (4 bis 7 Migränetage/Monat / 8 bis 14 Migränetage/Monat)

Alle vom pU herangezogenen Subgruppenmerkmale waren in der Studie LIBERTY präspezifiziert.

Zudem beschreibt der pU, dass er auf eine Subgruppenanalyse nach Land verzichtet, da aus seiner Sicht aufgrund der Anzahl der beteiligten Länder ($N = 16$) und der vorwiegend kleinen Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten pro Land als nicht informativ anzusehen ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Auswertungen nach Region, mit denen dem vom pU geschilderten Problem gegebenenfalls hätte begegnet werden können, liegen nicht vor, sind aber in der vorliegenden Situation verzichtbar. Denn bei den an der Studie LIBERTY beteiligten Ländern handelt es sich ausschließlich um europäische Länder (vorwiegend westeuropäisch) und Australien (hier zudem nur 2 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation). Daher ist von einem ausreichend vergleichbaren Versorgungsstandard in den an der Studie beteiligten Ländern auszugehen.

Abweichend vom pU wird das Merkmal Alter aufgrund einer fehlenden inhaltlichen Begründung für die Wahl des Medians der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Trennwert in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Es ist nicht angemessen, einen Trennwert zu wählen, der von Ergebnissen der Studie abhängt. Zudem wird als relevanter potenzieller Effektmodifikator das Merkmal Anzahl vorheriger medikamentöser Migräneprophylaxen mit Therapieversagen (≤ 2 / > 2) zu Studienbeginn identifiziert, da dieses Merkmal neben der Krankheitsschwere (4 bis 7 vs. 8 bis 14 Migränetage/Monat) einen weiteren Aspekt der Krankheitslast im Anwendungsgebiet abbildet.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Erenumab herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Erenumab herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Erenumab herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab ausschließlich die RCT LIBERTY zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat eingeschlossen wird. Er ordnet die Studie der Evidenzstufe 1b zu, stuft das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch als niedrig ein und schätzt die von ihm eingeschlossenen Endpunkte als patientenrelevant und valide ein.

Der pU betrachtet die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LIBERTY und die der relevanten Teilpopulation gemeinsam. Es zeigten sich in den Responderanalysen der Endpunkte Migränetage/Monat, Migräneattacken/Monat, HIT-6 und MPFID statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Erenumab, die in beiden Populationen vergleichbar ausgeprägt und damit robust seien. Diese Ergebnisse würden durch weitere Endpunkte (Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat, WPAI-Headache) gestützt. Zudem zeige Erenumab ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Der pU geht insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit aus und leitet für die Ergebnisse aus der Studie LIBERTY einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Studie LIBERTY wird dem pU nur in Teilen gefolgt (siehe Abschnitte 2.8.4.2 und 2.8.4.3.2). Abweichend vom Vorgehen des pU werden ausschließlich die Ergebnisse der

relevanten Teilpopulation in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.8.4.1). Ein Abgleich der Ergebnisse mit denen der Gesamtpopulation aus der Studie LIBERTY erfolgt nicht.

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht seine Ausführungen in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) auf die Studie LIBERTY, die zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 (entspricht Patientenpopulation c gemäß pU) herangezogen wurde.

Fragestellungen 1 und 2 (Patientenpopulation a und b gemäß pU)

Für Fragestellungen 1 und 2 (entspricht Patientenpopulation a und b gemäß pU) hat der pU jeweils keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Die Einschätzung des pU wird geteilt (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

Fragestellung 3 (Patientenpopulation c gemäß pU)

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt (Fragestellung 3; entspricht Patientenpopulation c des pU) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab ab.

Maßgeblich bei der Erwägung sind der abgeleitete Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die vom pU herangezogenen Responderanalysen zu den Endpunkten Migränetage/Monat und Migräneattacken/Monat (jeweils Reduktion um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) sowie HIT-6 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) und MPFID (Verbesserung um ≥ 5 Punkte innerhalb der Domänen Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten und physische Beeinträchtigung). Die Endpunkte HIT-6 und MPFID ordnet der pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der pU beschreibt zudem, dass die Ergebnisse der von ihm zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte durch statistisch signifikante Ergebnisse in weiteren Endpunkten gestützt würden. Diese stellt der pU zwar dar, zieht sie allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Erenumab heran. Außerdem, beschreibt der pU, seien die beobachteten positiven Effekte über beide von ihm betrachteten Populationen konsistent.

Weder beschreibt noch begründet der pU, weshalb er zur Ableitung des Zusatznutzens nicht alle von ihm in seine Nutzenbewertung eingeschlossenen Operationalisierungen und Analysearten von Endpunkten einschließt. Aus der von ihm beschriebenen Methodik in Modul 4 A geht ein solches Vorgehen nicht hervor und bleibt damit intransparent. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur

Relevanz der Endpunkte, deren Operationalisierungen bzw. Analysearten, der Zuordnung in die Endpunktkategorien (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2) und der Relevanz der vom pU herangezogenen Patientenpopulationen (siehe Abschnitt 2.8.4.1).

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Erenumab eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Erenumab herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation von Erenumab [4]. Demnach ist Erenumab angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Die folgende Festlegung der Teilpopulationen entspricht der Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA, auf die der pU verweist:

- Teilpopulation a: 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 unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
- Teilpopulation b: 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
- Teilpopulation c: 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, Valproinsäure¹, Clostridium botulinum Toxin Typ A²

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass sich der Bedarf für eine medikamentöse Migräneprophylaxe nach der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem besonderen Leidensdruck der Patientinnen und Patienten, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ergibt [14]. Es bestehe ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektive und sichere Prophylaxetherapie. Aus Einschränkungen hinsichtlich u. a. Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz und Kontraindikationen von zugelassenen und Off-

¹ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

² entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

Label-Prophylaktika resultiere ein relevanter Bedarf an wirksameren und / oder besser verträglichen Therapiealternativen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) Erwachsene mit Migränediagnose(n) in der GKV im Jahr 2017

Der pU entnimmt zunächst einer Routinedatenanalyse [10] auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) die Anzahl der Erwachsenen in einer Stichprobe (N = 3 469 004), die das folgende Kriterium im Jahr 2017 erfüllen:

- Diagnosecode G43.- (Migräne) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), Operationalisierung als verifizierte Diagnose:
 - in mindestens 2 Quartalen (M2Q) des Jahres 2017 im ambulanten Bereich oder
 - als mindestens 1 Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2017 im Krankenhaus

Schritt 2) Teilpopulation a in der GKV im Jahr 2017

Für die Teilpopulation a (siehe Abschnitt 3.1.1) werden in der Routinedatenanalyse zunächst diejenigen Erwachsenen der Stichprobe herangezogen, die die Kriterien aus Schritt 1 erfüllen und zusätzlich im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 durchgängig beobachtbar waren. Von diesen werden dann Erwachsene ohne oder mit Verschreibung von 1 bis 4 Prophylaktika (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums) berücksichtigt. Die Anzahl ergibt sich aus der Summe der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b, in denen der pU wie folgt vorgeht:

Schritt 2a) Erwachsene ohne Verschreibung eines Prophylaktikums

In der Routinedatenanalyse wurden Erwachsene als Prophylaxe-naiv gezählt, wenn für sie im Beobachtungszeitraum keine Verschreibung eines Prophylaktikums vorlag (Liste der berücksichtigten Wirkstoffe: siehe Tabelle 22 in Anhang B).

Schritt 2b) Erwachsene mit Verschreibung von 1 bis 4 Prophylaktika (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums)

Um zu bestimmen, wie viele Prophylaktika verschrieben wurden, werden von den Erwachsenen aus Schritt 1 ausschließlich diejenigen betrachtet, die folgende Kriterien erfüllen:

- im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 durchgängig beobachtbar
- Migränediagnose vor der 1. Prophylaxeverschreibung
- Beginn der Prophylaxeverschreibung im Jahr 2013 oder 2014
- keine gleichzeitige Verschreibung mehrerer Prophylaktika

Der pU schätzt in diesem Rechenschritt Erwachsene mit Verschreibung von 1 bis 4 aus einer Liste von 13 (siehe Tabelle 22 in Anhang B) Prophylaktika (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums) in der GKV im Jahr 2017.

Schritt 3) Teilpopulation b in der GKV im Jahr 2017

Für die Teilpopulation b (siehe Abschnitt 3.1.1) zählt der pU zunächst von den Erwachsenen aus Schritt 2b diejenigen, bei denen bis Ende des Beobachtungszeitraums die Verschreibung eines 4. Prophylaktikums abgebrochen wurde oder ein 5. verschrieben wurde (ohne Abbruch von dessen Verschreibung).

Schritt 4) Teilpopulation c in der GKV im Jahr 2017

Für die Teilpopulation c (siehe Abschnitt 3.1.1) zählt der pU zunächst von den Erwachsenen aus Schritt 2b diejenigen, bei denen bis Ende des Beobachtungszeitraums die Verschreibung eines 5. Prophylaktikums abgebrochen wurde oder ein 6. verschrieben wurde.

Schritt 5) Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2018

Für eine untere Grenze veranschlagt der pU je Teilpopulation eine Wachstumsrate von 3,80 % zum Jahr 2018. Für eine obere Grenze veranschlagt der pU je Teilpopulation zusätzlich eine Zuwachsrate der Anzahl der Patientinnen und Patienten beim Arzt von 4 % zum Jahr 2018. Diese Zuwachsrate basiert laut pU auf der Expertenmeinung, dass mehr Patientinnen und Patienten beim Arzt Hilfe suchen werden. Dies betreffe sowohl bisher nicht ärztlich diagnostizierte als auch diagnostizierte, aber resignierte Patientinnen und Patienten, die (wieder) einen Arzt aufsuchen würden.

Zusammenfassung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Darin ist zusätzlich die rechnerische Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 17: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen in der Routinedatenanalyse ^a sowie Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene mit Migränediagnose(n) ^b (ICD-10-GM-Diagnosecode G43.-) in der GKV im Jahr 2017: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochrechnung basierend auf 130 416 diagnostizierten Erwachsenen bei einer Stichprobengröße von 3 469 004 Erwachsenen und 61 191 029 Erwachsenen in der GKV [10]: $130\,416 / 3\,469\,004 * 61\,191\,029$ 	2 300 455
2	Teilpopulation a: von Schritt 1 diejenigen ohne oder mit Verschreibung von 1 bis 4 Prophylaktika ^c (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums),	2 276 639
2a	davon diejenigen ohne Verschreibung eines Prophylaktikums: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Stichprobe von 110 741 diagnostizierten Erwachsenen, die im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 durchgängig beobachtbar waren, 63 644 Erwachsene ohne Verschreibung eines Prophylaktikums^d ▪ Hochrechnung: Anteil multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt 1: $63\,644 / 110\,741 * 2\,300\,455$ 	1 322 096
2b	davon diejenigen mit Verschreibung von 1 bis 4 Prophylaktika (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums): <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Stichprobe von den 110 741 Erwachsenen (siehe Schritt 2a) Betrachtung derjenigen, die eine Migränediagnose vor der 1. Prophylaxeverschreibung hatten und deren Beginn der Prophylaxeverschreibung im Jahr 2013 oder 2014 lag und denen nicht gleichzeitig mehrere Prophylaktika verschrieben wurden ▪ von den 8380 Erwachsenen, die diese Kriterien erfüllen, 8176 Erwachsene mit Verschreibung von 1 bis 4 Prophylaktika (ohne Abbruch der Verschreibung des 4. Prophylaktikums)^d ▪ Hochrechnung: Anteil multipliziert mit Anteil der Prophylaxeerfahrenen multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt 1: $8176 / 8380 * (110\,741 - 63\,644) / 110\,741 * 2\,300\,455$ 	954 543
3	Teilpopulation b: von Schritt 1 diejenigen mit Abbruch der Verschreibung eines 4. Prophylaktikums oder Verschreibung eines 5. Prophylaktikums (ohne Abbruch von dessen Verschreibung): <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Stichprobe von den 8380 Erwachsenen (siehe Schritt 2b) 86 Erwachsene, die die oben genannten Kriterien erfüllen^d ▪ Hochrechnung: Anteil multipliziert mit Anteil der Prophylaxeerfahrenen multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt 1: $86 / 8380 * (110\,741 - 63\,644) / 110\,741 * 2\,300\,455$ 	10 040
4	Teilpopulation c: von Schritt 1 diejenigen mit Abbruch der Verschreibung eines 5. Prophylaktikums oder Verschreibung eines 6. Prophylaktikums: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Stichprobe von den 8380 Erwachsenen (siehe Schritt 2b) 118 Erwachsene, die die oben genannten Kriterien erfüllen^d ▪ Hochrechnung: Anteil multipliziert mit Anteil der Prophylaxeerfahrenen multipliziert mit dem Ergebnis aus Schritt 1: $118 / 8380 * (110\,741 - 63\,644) / 110\,741 * 2\,300\,455$ 	13 776
5	Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2018: Veranschlagung einer Wachstumsrate von 3,80 % (für eine untere Grenze) bis zusätzlich einer Zuwachsrates der Anzahl der Patientinnen und Patienten beim Arzt von 4,00 % – und somit insgesamt 7,80 % – (für eine obere Grenze) je Teilpopulation zum Jahr 2018: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation a: $2\,276\,639 * 1,038$ bis $2\,276\,639 * 1,078$ ▪ Teilpopulation b: $10\,040 * 1,038$ bis $10\,040 * 1,078$ ▪ Teilpopulation c: $13\,776 * 1,038$ bis $13\,776 * 1,078$ 	Teilpopulation a: 2 363 151– 2 454 216 b: 10 422– 10 824 c: 14 300– 14 851

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fortsetzung)

<p>a: Routinedatenanalyse [10] auf Basis der Forschungsdatenbank des InGef b: Diagnose in mindestens 2 Quartalen des Jahres 2017 im ambulanten Bereich oder als mindestens 1 Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2017 im Krankenhaus c: Liste der berücksichtigten Wirkstoffe: siehe Tabelle 22 in Anhang B d: bis Ende des Beobachtungszeitraums GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch je Teilpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Unterschätzung: Erwachsene unberücksichtigt, bei denen trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Jahr 2017 nicht die vom pU definierte verifizierte Diagnose vorliegt

Für ambulante Fälle ist der Einsatz des M2Q-Kriteriums grundsätzlich sinnvoll. Jedoch sind durch Anwendung dieses Kriteriums auf das Jahr 2017 diejenigen ambulanten Fälle unberücksichtigt, für die die Migränediagnose 1-mal im Jahr 2017 sowie mindestens 1 weiteres Mal außerhalb des Jahres 2017 gestellt wurde. Dies führt – wie auch vom pU beschrieben – in diesem Schritt zu einer Unterschätzung. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Erwachsenen trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Kalenderjahr 2017 keine ambulante oder stationäre Migränediagnose(n) erhalten hat. Auch dies trägt tendenziell zur Unterschätzung in diesem Schritt bei.

Zu Schritten 2) bis 4)

Teilpopulationen a bis c: Unsicherheit zu Anteilen der Patientinnen und Patienten

Einerseits ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Methodik in der Routinedatenanalyse [10] den Teilpopulationen b oder c zugeordnet wird, obwohl er zu einer anderen Teilpopulation gehört:

Erstens gilt dies für Patientinnen und Patienten, für die zwar die notwendige Anzahl an verschriebenen Prophylaktika vorliegt, die verschriebenen Prophylaktika jedoch nicht alle für die Teilpopulationen b bzw. c genannten Wirkstoffe abdecken. So ist es beispielsweise möglich, dass Patientinnen und Patienten, denen 5 verschiedene der in Tabelle 22 in Anhang B aufgeführten Prophylaktika verschrieben wurden, in der Routinedatenanalyse der Teilpopulation b zugeordnet werden, obwohl diese 5 Prophylaktika nicht die 4 für diese Teilpopulation genannten Therapien (Wirkstoffklassen) abdecken.

Zweitens gilt dies für Patientinnen und Patienten, für die ein Versagen der Therapie gewertet wurde (operationalisiert durch keinerlei prophylaktische Folgeverordnungen für den verbleibenden Beobachtungszeitraum), obwohl prophylaktische Folgeverordnungen auch bei Therapieerfolg ausbleiben können, beispielsweise bei Symptommfreiheit nach Therapieende.

Andererseits ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Methodik in der Routinedatenanalyse [10] der Teilpopulation a zugeordnet wird, obwohl er der Teilpopulation b oder c zuzuordnen ist. Dies liegt darin begründet, dass in der Routinedatenanalyse alle Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 nicht die Kriterien für die Teilpopulationen b oder c erfüllten, der Teilpopulation a zugeordnet werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten bei zusätzlicher Berücksichtigung des Zeitraums vor dem Jahr 2012 auf die für die Teilpopulation b bzw. c genannten Wirkstoffe kein Ansprechen zeigte, für diese nicht geeignet war oder diese nicht vertragen hat. Auch wurden für die Anteilsbestimmungen des pU Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, deren Prophylaxeverschreibung vor dem Jahr 2013 begonnen hat oder denen mehrere Prophylaktika gleichzeitig verschrieben wurden. Zusätzlich sind in der Anteilsbestimmung Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die den Teilpopulationen b oder c mangels Eignung für die dafür genannten Wirkstoffe zuzuordnen sind. Bei Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten könnte der Anteil der Teilpopulationen b oder c höher liegen. Insgesamt könnte dies zu einem entsprechend niedrigeren Anteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation a führen.

Teilpopulation a: tendenzielle Überschätzung mangels Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat

Einerseits ist zwar nicht auszuschließen, dass ein Teil der Erwachsenen trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Kalenderjahr 2017 keine Migränediagnose(n) erhalten hat (siehe Bewertung zu Schritt 1). Andererseits kann auch ein Teil der Erwachsenen mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat mindestens 1 stationäre Migränediagnose oder 2 ambulante Migränediagnosen im Kalenderjahr 2017 erhalten haben. In der Routinedatenanalyse [10] werden auch diese Patientinnen und Patienten – entgegen dem Anwendungsgebiet von Erenumab [4] – gezählt. Es ist nicht auszuschließen, dass sie einen bedeutsamen Anteil der Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe im Beobachtungszeitraum darstellen. Der Einschluss dieser Patientinnen und Patienten führt in diesem Schritt zu einer tendenziellen Überschätzung für die Teilpopulation a.

Zwar werden in der Routinedatenanalyse [10] auch für die Teilpopulationen b und c Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat nicht ausgeschlossen. Jedoch ist zu beachten, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 bzw. 5 Prophylaktika behandelt waren, um der Teilpopulation b bzw. c zugeordnet zu werden. Unter der Annahme, dass es sich dabei um entsprechend schwerer betroffene Patientinnen und Patienten handelt, die regelhaft unter mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden, liegt in diesem Schritt keine tendenzielle Überschätzung für die Teilpopulationen b und c vor.

Zu Schritt 5)

Teilpopulationen a bis c: Unsicherheit zu oberer Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation veranschlagt der pU eine Zuwachsrate beim Arzt von 4,00 % je Teilpopulation zum Jahr 2018. Der pU begründet nicht, weshalb die Zuwachsrate 4,00 % betrage.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für den Zeitraum der Jahre 2017 bis 2022 für die Prävalenz der Migräne von einer jährlichen Steigerung um 3,80 % aus. Für den gleichen Zeitraum geht der pU für die Inzidenz der Migräne von einer jährlichen Steigerung um 2,08 % aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Teilpopulationen a bis c die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt:

- Teilpopulation a: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin
- Teilpopulation b: Valproinsäure³ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁴
- Teilpopulation c: BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Erenumab [4] sowie von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [30-35] mit

³ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

⁴ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

Ausnahme von Flunarizin. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel spätestens nach 6 Monaten beendet werden [36]. Hierfür ist die vom pU angegebene untere Grenze von 137 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr überschätzt. Der Grund ist, dass der pU für die untere Grenze von einer täglichen Behandlung für 3 Monate ausgeht. Jedoch sollte laut Fachinformation die Anfangsdosis (tägliche Behandlung) nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als 2 Monate). Die vom pU angegebene obere Grenze basiert auf der Annahme einer täglichen Gabe für 6 Monate. Es ist jedoch zu beachten, dass eine längere Behandlungsdauer pro Jahr möglich ist. So kann laut Fachinformation die Behandlung bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden. In diesem Fall ist die vom pU angegebene obere Grenze der Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr unterschätzt.

3.2.2 Verbrauch

Für Metoprolol, Topiramat und Amitriptylin entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [33,34] und für Valproinsäure der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [5].

Der pU gibt zu Erenumab für die Teilpopulationen a und b eine Dosierung von alle 4 Wochen 70 mg oder 140 mg und für die Teilpopulation c eine Dosierung von alle 4 Wochen ausschließlich 140 mg an. Der pU begründet nicht, weshalb er für die Teilpopulation c nicht zusätzlich einen Verbrauch von 70 mg pro Gabe veranschlagt. Zwar können laut PEI Patientinnen und Patienten der Teilpopulation c von 140 mg pro Gabe profitieren, jedoch ist eine Dosisescalation auf 140 mg bei unzureichendem Ansprechen auf 70 mg ebenfalls gestattet [37]. Folglich ist für die Teilpopulation c auch ein Verbrauch von 70 mg pro Gabe zu berücksichtigen. Dies entspricht auch der Fachinformation, in der die empfohlene Dosis von 70 mg pro Gabe nicht auf die Teilpopulationen a und b beschränkt ist [4].

Für Propranolol ermittelt der pU die Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient auf Basis der üblichen Anfangsdosis. Da gemäß Fachinformation die Dosierung und das Dosierungsintervall individuell ermittelt werden [30], sind die Kosten einer Behandlung mit Propranolol patientenindividuell unterschiedlich.

Für Flunarizin ermittelt der pU die Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient auf Basis der von ihm angegebenen Spanne der Behandlungsdauer. Aus den Ausführungen zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) folgt, dass auch für den Jahresdurchschnittsverbrauch die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt und im Fall einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten pro Jahr die obere Grenze unterschätzt ist.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A ermittelt der pU die Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient ohne Berücksichtigung des Verwurfs. Bei Berücksichtigung des Verwurfs liegt der Verbrauch höher als vom pU angegeben.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU stellt für alle Arzneimittel die Kosten von Präparaten mit verschiedenen Packungsgrößen oder Wirkstärken oder Darreichungsformen dar. Für die vorliegende Dossierbewertung werden hingegen ausschließlich die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen herangezogen. Die hierfür vom pU angegebenen Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe für Erenumab (erstmalige Listung: 01.11.2018) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien (15.09.2018) wieder (Ausnahme: Amitriptylin, siehe unten). Für Metoprolol, Propranolol, Flunarazin, Topimaral und Valproinsäure berücksichtigt der pU korrekt die Rabatte, die auf den zugehörigen Festbeträgen basieren.

Für Amitriptylin 75 mg setzt der pU den Festbetrag der Retardkapseln an. Die laut Lauer-Taxe zum 15.09.2018 im Vertrieb befindlichen Retardkapseln mit dieser Wirkstärke (AMITRIPTYLIN-neuraxpharm) sind jedoch nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen [38]. Im Gegensatz dazu sind die Filmtabletten mit dieser Wirkstärke zur Migräneprophylaxe zugelassen [34]. Deren Festbetrag liegt etwas höher als der der Retardkapseln.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich unmittelbar aus den Fachinformationen. Beispielsweise veranschlagt der pU für alle Arzneimittel Grundpauschalen bzw. eine hausärztliche Versichertenpauschale, die in der vorliegenden Dossierbewertung nicht herangezogen werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

In der vorliegenden Dossierbewertung werden zu Arzneimitteln ausschließlich diejenigen Jahrestherapiekosten dargestellt und bewertet, die der pU für die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen angibt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Arzneimittelkosten

Für Erenumab gibt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 8312,79 € (Teilpopulationen a und b) sowie 16 625,58 € (Teilpopulationen a, b und c) an. Es ist unklar, wie der pU diese Beträge ermittelt. Im Vergleich zu den Arzneimittelkosten, die sich auf Basis des Eintrags in der Lauer-Taxe zum 01.11.2018 für Packungen zu je 3 Fertigspritzen ergeben, sind die vom pU für die Teilpopulationen a und b angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es ist zu beachten, dass für die Teilpopulation c die gleiche

Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr zu veranschlagen ist wie für die Teilpopulationen a und b (zur Begründung siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Metoprolol ist die vom pU für die berücksichtigten Packungen angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 43,00 € bis 61,14 € plausibel. Die untere Grenze von 43,00 € ergibt sich aus der Gabe von 1 Tablette zu 100 mg täglich. Wird stattdessen ½ Tablette zu 200 mg gegeben [32], liegt die untere Grenze der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr niedriger.

Für Propranolol gibt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 70,41 € bis 183,30 € an. Dieser Berechnung liegt die in der Fachinformation [30] angegebene übliche Anfangsdosis zugrunde. Davon abweichend sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Flunarizin ergibt sich aus den Ausführungen zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) und entsprechend zum Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2), dass für die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr die untere Grenze (39,72 €) überschätzt und die obere Grenze (86,29 €) im Fall einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten pro Jahr unterschätzt ist.

Für Topiramate sind die vom pU für die berücksichtigte Packung (200 Filmtabletten zu je 100 mg) angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 245,79 € plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass dies für die Einnahme von ½ Tabletten gilt, da laut Fachinformation [33] die empfohlene Gesamttagesdosis von 100 mg auf 2 Dosen zu verteilen ist. Wird stattdessen die nächst wirtschaftlichere verordnungsfähige Packung ohne die Notwendigkeit einer Teilung von Tabletten (200 Filmtabletten zu je 50 mg) veranschlagt, ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr als vom pU ausgewiesen.

Für Amitriptylin gibt der pU für die berücksichtigten Packungen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 58,11 € bis 95,52 € an. Die untere Grenze ist plausibel. Laut pU bezieht sich die obere Grenze sowohl auf Filmtabletten als auch auf Retardkapseln. Davon abweichend werden in der vorliegenden Dossierbewertung die Retardkapseln nicht herangezogen, sondern ausschließlich die Filmtabletten (siehe Abschnitt 3.2.3), für die ein höherer Festbetrag gilt. Dadurch ist die obere Grenze vom pU marginal unterschätzt.

Für Valproinsäure gibt der pU für die berücksichtigten Packungen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 73,64 € bis 220,92 € an. Diese Spanne ist bei geringfügigen rundungsbedingten Abweichungen nachvollziehbar und plausibel.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A gibt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 2539,52 € bis 3194,88 € an. Bei der Berechnung dieser Spanne vernachlässigt der pU den Verwurf. Bei Berücksichtigung des Verwurfs ist die vom pU

ausgewiesene untere Grenze unterschätzt, die obere Grenze hingegen in der Größenordnung plausibel.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Kosten der Behandlung patientenindividuell unterschiedlich sind.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Erenumab sowie alle Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien Grundpauschalen bzw. eine hausärztliche Versichertenpauschale, die in der vorliegenden Dossierbewertung nicht herangezogen werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zu Versorgungsanteilen beziehen sich ausschließlich auf die Teilpopulation c. Für diese geht der pU davon aus, dass nach Markteinführung im 1. Jahr 35 % und im 2. Jahr 60 % der Patientinnen und Patienten mit Erenumab behandelt werden. Der pU weist die entsprechenden Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr aus.

Zu Kontraindikationen, die der pU korrekt gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.3) von Erenumab [4] nennt, gibt der pU an, dass keine Angaben zu deren Häufigkeit vorliegen.

Zu Therapieabbrüchen gibt der pU Abbruchraten aus klinischen Studien wieder.

Der pU weist darauf hin, dass die Behandlung mit Migräneprophylaktika üblicherweise überwiegend ambulant erfolgt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind je Teilpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Diese Bewertung hat folgende maßgebliche Gründe:

- Teilpopulationen a bis c: Unterschätzung durch fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen, für die trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Jahr 2017 weder mindestens 2 ambulante Migränediagnosen noch mindestens 1 stationäre Migränediagnose vorliegt
- Teilpopulation a: tendenzielle Überschätzung mangels Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat
- Teilpopulationen a bis c: Unsicherheit zu Anteilen der Patientinnen und Patienten, da ein Teil von ihnen
 - bei Berücksichtigung größerer Beobachtungszeiträume, gleichzeitiger Verschreibung mehrerer Prophylaktika und fehlender Eignung für Wirkstoffe potenziell den Teilpopulationen b oder c statt a zuzuordnen ist und

- bei Berücksichtigung der Therapien (Wirkstoffklassen) statt lediglich der Anzahl verschriebener Prophylaktika potenziell nicht der Teilpopulation b oder c, sondern der Teilpopulation a oder – falls zutreffend – b zuzuordnen ist.
- Teilpopulationen a bis c: Unsicherheit zu oberer Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten durch die vom pU veranschlagte Zuwachsrate beim Arzt von 4,00 % zum Jahr 2018, für die er keine Begründung liefert

In der vorliegenden Dossierbewertung werden zu Arzneimitteln ausschließlich diejenigen Jahrestherapiekosten dargestellt und bewertet, die der pU für die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen angibt.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für Erenumab und Valproinsäure sind in der Größenordnung plausibel. Entgegen der Angabe des pU ist die untere Grenze für Erenumab auch für die Teilpopulation c zu veranschlagen. Für Metoprolol sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Die untere Grenze kann hierfür niedriger liegen, wenn ½ Tabletten zu 200 mg eingenommen werden. Für Propranolol sind die Arzneimittelkosten abweichend von den Angaben des pU patientenindividuell unterschiedlich. Bei den vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Flunarizin stellt die untere Grenze eine Überschätzung und die obere Grenze im Fall einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten pro Jahr eine Unterschätzung dar. Die Arzneimittelkosten von Topiramaten sind plausibel, wenn ½ Tabletten eingenommen werden. Werden stattdessen ganze Tabletten eingenommen, ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. Die vom pU zu den Arzneimittelkosten von Amitriptylin angegebene untere Grenze ist plausibel, die obere Grenze ist marginal unterschätzt. Die Arzneimittelkosten von Clostridium botulinum Toxin Typ A ist für die angegebene Untergrenze unterschätzt, die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.

Für Erenumab, Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A veranschlagt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle unmittelbar aus der Fachinformation ergeben.

Für Best supportive Care sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Diese Angabe ist plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Erenumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: 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 Topiramate 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, Topiramate, 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, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^f
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramate 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.</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>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 (siehe Abschnitt 2.6.3.2).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Erenumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon	keine Angabe	-
	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 (Teilpopulation a)	2 363 151– 2 454 216	Die Angaben des pU sind je Teilpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Diese Bewertung hat folgende maßgebliche Gründe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulationen a–c: Unterschätzung durch fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen, für die trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Jahr 2017 weder mindestens 2 ambulante Migränediagnosen noch mindestens 1 stationäre Migränediagnose vorliegt
	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin (Teilpopulation b)	10 422– 10 824	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation a: tendenzielle Überschätzung mangels Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat ▪ Teilpopulationen a–c: Unsicherheit zu Anteilen der Patientinnen und Patienten, da ein Teil von ihnen <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Berücksichtigung größerer Beobachtungszeiträume, gleichzeitiger Verschreibung mehrerer Prophylaktika und fehlender Eignung für Wirkstoffe potenziell den Teilpopulationen b oder c statt a zuzuordnen ist und ▫ bei Berücksichtigung der Therapien (Wirkstoffklassen) statt lediglich der Anzahl verschriebener Prophylaktika potenziell nicht der Teilpopulation b oder c, sondern der Teilpopulation a oder – falls zutreffend – b zuzuordnen ist.
	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Valproinsäure ^b oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^c (Teilpopulation c) ^d	14 300– 14 851	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulationen a–c: Unsicherheit zu oberer Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten durch die vom pU veranschlagte Zuwachsrate beim Arzt von 4,00 % zum Jahr 2018, für die er keine Begründung liefert
<p>a: Angabe des pU b: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist c: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne d: Es ist zu beachten, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Teilpopulation für die Nutzenbewertung von denjenigen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation unterscheiden. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; M2Q: mindestens 2 Quartale; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Erenumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	8409,95 ^b –16 722,74	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Entgegen der Angabe des pU ist die untere Grenze auch für die Teilpopulation c zu veranschlagen. ^c
Metoprolol		95,00–113,14	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die untere Grenze kann niedriger liegen, wenn ½ Tabletten zu 200 mg eingenommen werden. ^c
Propranolol		132,37–245,26	Abweichend von den Angaben des pU sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich. ^c
Flunarizin		88,30–134,87	Bei den vom pU angegebenen Arzneimittelkosten stellt die untere Grenze eine Überschätzung und die obere Grenze im Fall einer Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten pro Jahr eine Unterschätzung dar. ^c
Topiramate		342,95	Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten ist plausibel, wenn ½ Tabletten eingenommen werden. Werden stattdessen ganze Tabletten eingenommen, ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. ^c
Amitriptylin		155,27–192,68	Die vom pU zu den Arzneimittelkosten angegebene untere Grenze ist plausibel, die obere Grenze ist marginal unterschätzt. ^c
Valproinsäure ^d		421,41–568,69	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei geringfügigen rundungsbedingten Abweichungen plausibel. ^c
Clostridium botulinum Toxin Typ A ^e		2636,68–3292,04	Die vom pU zu den Arzneimittelkosten angegebene untere Grenze ist unterschätzt, die obere Grenze ist in der Größenordnung plausibel. ^c
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe des pU ist plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angabe des pU. Zu Wirkstoffen werden ausschließlich diejenigen Jahrestherapiekosten dargestellt und bewertet, die der pU für die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen angibt. Für Wirkstoffe beinhalten die Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- b: Die untere Grenze gibt der pU ausschließlich für die Teilpopulationen a und b an.
- c: Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle unmittelbar aus der Fachinformation ergeben.
- d: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
- e: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IIb und IV des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Aimovig® unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation von Aimovig® (Stand: August 2018) zu berücksichtigen:

Die Behandlung mit Aimovig® sollte von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben. Die Behandlung ist für Patienten vorgesehen, die zu Beginn der Behandlung mit Erenumab mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Jede 140-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen mit jeweils 70 mg verabreicht.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von 3 Monaten auftrat. Bei Patienten, die nach 3 Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, sollte erwogen werden, die Behandlung einzustellen. Es wird empfohlen, nach den ersten drei Monaten der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, ob die Behandlung fortzusetzen ist.

Aimovig® wurde nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Erenumab nicht vom Alter beeinflusst wird. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es ist vorgesehen, dass sich die Patienten nach angemessener Schulung Aimovig® selbst verabreichen. Die Injektionen können auch durch eine andere Person durchgeführt werden, die entsprechend geschult wurde. Die Injektion kann am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms verabreicht werden (der Arm sollte nur gewählt werden, wenn die

Injektion durch eine andere Person erfolgt; siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Injektionen dürfen nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien verabreicht werden. Der gesamte Inhalt der Aimovig®-Fertigspritze/Aimovig®-Fertigpens ist zu injizieren.

Jede Fertigspritze/Fertigpen ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrigbleibt. Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung findet sich in den Anwendungshinweisen der Packungsbeilage.

Patienten mit bestimmten schweren Herz- Kreislauf-Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

Die abnehmbare Kappe der Aimovig®-Fertigspritze/des Aimovig®-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit Latexempfindlichkeit zu allergischen Reaktionen führen kann.

Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf die Exposition von gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln erwartet. In Studien mit gesunden Probanden wurde keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norgestimat) oder Sumatriptan beobachtet.

Bislang liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Erenumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Aimovig® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Erenumab in die menschliche Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, ihre Konzentration sinkt bald danach auf niedrige Werte ab. Dementsprechend kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Periode nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig ist, könnte danach die Anwendung von Aimovig® während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): the International Classification of Headache Disorders; 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
4. Novartis Pharma. Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigen: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 13.07.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf>.
6. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep 2012; 16(1): 86-92.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine: Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. 2007.
10. Novartis Pharma. Health care of migraine patients in Germany: an analysis of German claims data. 2018.
11. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J (Ed). Arztreport 2017. Siegburg: Asgard-Verlag; 2017. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 1).
12. Novartis Pharma. My Migraine Voice: an online global patient survey (Germany). 2018.
13. Novartis Pharma. Burden of migraine in Europe from patients' perspective: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the UK; final study report. 2017.

14. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: S1-Leitlinie [online]. 01.2018 [Zugriff: 19.12.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0571_S1_Migraene-Therapie_2018-04_1.pdf.
15. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-981.
16. Ensink FB, Bautz M, Brüggenjürgen B, Hanekop GG. Migräneprävalenz in Deutschland. *Schmerz* 1994; 8(3): 155-161.
17. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012; 13(3): 215-223.
18. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition; a guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32(1): 6-38.
19. Desai PR, Ahuja A, Pietri G, Sapra S. Systematic literature review of health state utility values in patients with migraine. *Value Health* 2015; 18(7): A760.
20. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 42.
21. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003; 12(8): 963-974.
22. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 117.
23. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(3): 357-367.
24. Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia* 2014; 34(1): 29-36.
25. Kawata AK, Coeytaux RR, Devellis RF, Finkel AG, Mann JD, Kahn K. Psychometric properties of the HIT-6 among patients in a headache-specialty practice. *Headache* 2005; 45(6): 638-643.

26. Hareendran A, Mannix S, Skalicky A, Bayliss M, Blumenfeld A, Buse DC et al. Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine- the migraine physical function impact diary (MPFID). *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1): 224.
27. Kawata AK, Hsieh R, Sapra S, Desai PR, Ortmeier BG, Poon JL et al. Development of a responder definition for the migraine physical function impact diary (MPFID). *Value Health* 2016; 19(7): A383.
28. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 19.12.2018]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
29. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365.
30. Mibe Arzneimittel. Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Allergan. Botox 50/100/200 Allergan-Einheiten: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Wörwag Pharma. Metoprogamma: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 09.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Heumann. Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. AbZ-Pharma. Amitriptylin-CT Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. TAD Pharma. Valpro TAD chrono 300 mg/- chrono 500 mg: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. acis Arzneimittel. Flunarizin acis: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Paul-Ehrlich-Institut. Schriftliche Stellungnahme zur Beratungsanfrage der Novartis Pharma GmbH vom 09.08.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
38. Neuraxpharm Arzneimittel. Amitriptylin-neuraxpharm retard: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104
LIBERTY		
Gesamtrate UEs	52 (60,5)	61 (58,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (22,1)	27 (26,0)
Nasopharyngitis	7 (8,1)	14 (13,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (18,6)	16 (15,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (18,6)	16 (15,4)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (10,5)	8 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (10,5)	8 (7,7)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Da in der Studie LIBERTY nur sehr wenige SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten (siehe Tabelle 12), aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet.

Anhang B – Routinedatenanalyse: ergänzende Informationen

Tabelle 22: Liste der berücksichtigten Wirkstoffe

Wirkstoff	ATC-Code
Propranolol	C07AA05
Metoprolol	C07AB02
Bisoprolol	C07AB07
Lisinopril	C09AA03
Telmisartan	C09CA07
Candesartan	C09CA06
Botulinumtoxin	M03AX21, M03AX01
Valproinsäure	N03AG01
Topiramat	N03AX11
Gabapentin	N03AX12
Amitriptylin	N06AA09
Venlafaxin	N06AX16
Flunarizin	N07CA03
ATC-Code: anatomisch-therapeutisch-chemischer Code	

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?