

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. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 29.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für das zugelassene Anwendungsgebiet von Erenumab 2 Teilpopulationen. Für die vorliegende Bewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, relevant. Für diese hat der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt ^b	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den benannten Optionen Topiramat aus. 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 (RCT) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie HER-MES.

Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Erenumab mit Topiramat verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat in mindestens 2 unterschiedlichen Migräneattacken eingeschlossen, die entweder therapienaiv waren oder auf bis zu 3 der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben oder für die diese Wirkstoffe nicht geeignet sind: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin.

Insgesamt wurden in die Studie 777 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Erenumab (N = 389) oder einer Behandlung mit Topiramat (N = 388) zugeteilt. Die Anwendungen von Erenumab und Topiramat in der Studie entsprechen mit Ausnahme der nicht erlaubten Dosisreduktion (siehe unten) den Angaben der jeweiligen Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie HER-MES die höchste individuell verträgliche Dosis von Erenumab bzw. Topiramat. Im Topiramatarms bestand zwar die Möglichkeit, die Dosistitration beim Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verlängern oder die angestrebte Zieldosis zu verringern. Die einmal erreichte Dosis von Topiramat (und Erenumab) durfte während der Studie jedoch nicht wieder reduziert werden. Beim Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt dies eine Einschränkung in den Handlungsmöglichkeiten der Prüferin bzw. des Prüfers dar, wodurch die Rate an Abbrüchen wegen UEs beeinflusst worden sein kann.

Der pU gibt an, dass die Patientinnen und Patienten im Topiramatarms die Therapie am häufigsten bereits während der ersten 6 Wochen abbrechen. Nachdem die Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen, sollten sie weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen. Die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war jedoch nicht erlaubt. Folglich erhielten die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, über einen längeren Zeitraum der Studie keine Migräneprophylaxe.

Zusammenfassend ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Diese Unsicherheit wird bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Erenumabarm durchschnittlich 21,8 Wochen und im Topiramatarm durchschnittlich 16,5 Wochen behandelt und bis zum Studienende beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie waren Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie HER-MES wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ebenso als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die hohe Abbruchrate in der Studie HER-MES (insbesondere im Topiramatarm) spiegelt zwar die geringe Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Praxisalltag wider. Jedoch können die hohen Abbruchraten auch im Studiendesign begründet sein. Im Praxisalltag besteht für Patientinnen und Patienten nach Abbruch einer prophylaktischen Therapie zudem die Möglichkeit einer Folgetherapie. Nach dem Abbruch der Therapie war in der Studie HER-MES jedoch keine prophylaktische Folgetherapie erlaubt. Wie oben beschrieben wird der Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell durch die fehlende Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und die fehlende Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation beeinflusst. Daher lässt sich das Ergebnis der Nutzenbewertung nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Ergebnisse

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage/Monat; Reduktion um $\geq 50\%$)

Es zeigt sich sowohl für den Zeitraum der letzten 3 Monate als auch für den Zeitraum des 1. Monats ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramat. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6; Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramat. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte bzw. um $\geq 9,6$ Punkte)

Es zeigt sich weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Nervensystems (darin enthalten: Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl), Übelkeit, Ermüdung, Appetit vermindert

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Obstipation ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

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:

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive und ein negativer Effekt. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es bei den schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen Hinweise auf einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat. Zudem zeigen sich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen in mehreren Endpunkten Hinweise auf einen geringeren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber zeigt sich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Wie oben beschrieben ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Aufgrund dieser Einschränkungen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Da jedoch nicht davon ausgegangen wird, dass die großen Effekte bei einzelnen unerwünschten Ereignissen (insbesondere Parästhesien) durch Dosisreduktionen massiv verringert würden, ist dieser nicht quantifizierbare Zusatznutzen mindestens beträchtlich. Daher ergibt sich in der Gesamtschau für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der mindestens beträchtlich ist. Das Ergebnis der Nutzenbewertung lässt sich aufgrund der beschriebenen Einschränkungen zudem nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

Tabelle 3: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt ^b	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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