



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Mai 2019 (BAnz AT 31.05.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Erenumab wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren/umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Erenumab

Beschluss vom: 2. Mai 2019

In Kraft getreten am: 2. Mai 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten³:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Ergebnisse der Studie LIBERTY: RCT Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC zu Woche 12

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					RR
Endpunkt					[95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	86	0 (0)	104	0 (0)	---

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					RR
Endpunkt					[95%-KI]; p-Wert
Morbidität					
Symptomatik					
Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	86	26 (30,2)	104	14 (13,5)	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005 ^a

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71), sofern nicht anders indiziert.

Studie LIBERTY Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Migräneattacken/ Monat, Reduktion um ≥ 50 % (ergänzend dargestellt)	86	20 (23,3)	104	12 (11,5)	2,02 [1,05; 3,88]; 0,033 ^a

Studie LIBERTY Endpunkt- kategorie Endpunkt	Erenumab + BSC			Placebo + BSC			Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)^e	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
körperliche Funktion (MPFID)^f							
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 ^g : -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 ^g : -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 ^g : -0,42 [-0,71; -0,14]
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)^f							
Absentismus ^{h, i}	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 ^{h, j}	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 ^g : -0,35 [-0,69; -0,01]

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC			Placebo + BSC			Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesamt- einschränkung (Absentismus + Präsentismus) ^{h, k}	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 ^g : -0,34 [-0,68; 0,00]
Aktivitäts- beeinträch- tigung ^k	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 ^g : -0,32 [-0,47; -0,22]

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^l					
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					
UE (ergänzend dargestellt)	86	52 (60,5)	104	61 (58,7)	–
SUE	86	2 (2,3)	104	1 (1,0)	2,42 [0,22; 26,22]; 0,592 ^a
Abbruch wegen UE	86	0 (0)	104	2 (1,9)	– ^m ; 0,228 ^a

a: eigene Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).
b: 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.
c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population
d: Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baselinewert, Krankheitsschwere, Visite sowie Wechselwirkung von Behandlung und Visite
e: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab
f: höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil

von Erenumab

g: eigene Berechnung des IQWiG

h: Auswertung umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen

i: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, Angabe der Abwesenheitsstunden in %

j: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit, Angabe der Arbeitsstunden mit Beeinträchtigung in %

k: Angaben in %

l: Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers werden die über die Instrumente MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der Morbidität zugeordnet.

m: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

ca. 2.365.000 – 2.454.000 Patienten

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 10.000 – 11.000 Patienten

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aimovig® (Wirkstoff: Erenumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erenumab soll durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab	8.290,01 € - 16.580,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € - 103,00 €
Flunarizin	48,71 € - 76,83 € ⁴
Metoprolol	43,00 € - 61,14 €
Propranolol	122,20 € - 183,30 €
Topiramate	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab	8.290,01 € - 16.580,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A ²	3.326,15 €
Valproinsäure ¹	73,66 € - 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

⁴Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab	8.290,01 € - 16.580,03 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken