



zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erenumab (Aimovig®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	12
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
	2.4 Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Erenumab ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Erenumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erenumab (Aimovig®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

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

Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

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

Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Erenumab für die Prophylaxe der Migräne die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten und Amitriptylin, Galcanezumab und Fremanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.

zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist und keine Überlegenheit eines der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben.

Mit Galcanezumab und Fremanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Während Galcanezumab zum Zeitpunkt der Beschlussfassung erst wenige Wochen auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wurde Fremanezumab noch nicht in Verkehr gebracht. Daher ist der therapeutische Stellenwert dieser Wirkstoffe derzeit noch nicht beurteilbar, so dass beide Wirkstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

- a) In Patientenpopulation a sind unbehandelte Patienten erfasst und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie. Bei diesen Patienten wäre der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist, oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.

In der Gesamtschau werden für 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, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin unter Berücksichtigung

der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Alternativen erachtet.

- b) In Patientenpopulation b kommt für jene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, folgende Optionen infrage: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Mit „Wirkstoffklasse“ ist hier eine pharmakologische Wirkstoffklasse gemeint. Somit sind Propranolol und Metoprolol als Betablocker unter einer Wirkstoffklasse zu subsumieren, nicht aber Topiramat, Flunarizin oder Amitriptylin.

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten). Dabei soll Valproinsäure nur bei Erwachsenen mit Migräne, mit oder ohne Aura, eingesetzt werden, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte. In der chronischen Migräne wäre daher Valproinsäure erst dann in Erwägung zu ziehen, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln, also auch Clostridium botulinum, nicht erfolgreich oder kontraindiziert war.

Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus nur für einen eingeschränkten Patientenkreis infrage.

Insgesamt kommen sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patienten infrage.

- c) Für den Fall, dass Patienten 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, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation c) Best Supportive Care (BSC). Insgesamt ist es angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC erst in Erwägung zu ziehen, wenn alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Erenumab wie folgt bewertet:

- 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

Zur Migräneprophylaxe bei unbehandelten erwachsenen Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie LIBERTY vorgelegt. Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Erenumab + BSC mit Placebo + BSC über einen Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter episodischer Migräne. Eingeschlossen wurden Patienten mit durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage pro Monat (im Mittel 9,1 Migränetage pro Monat) innerhalb der letzten 3 Monate und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxen. Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten randomisiert einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen subkutan 140 mg Erenumab bzw. Placebo. Die zugelassene Standarddosierung von Erenumab beträgt nur 70 mg. Laut Fachinformation können einige

Patienten von 140 mg profitieren, so dass die in der Studie LIBERTY eingesetzte Dosis als von der Zulassung umfasst angesehen wird. Zusätzlich erhielten die Patienten in beiden Studienarmen eine Behandlung mit Best Supportive Care.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ zu Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, weitere Morbiditätsendpunkte, Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

In die Studie LIBERTY wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, die mit mindestens 2 der folgenden Therapien/Wirkstoffklassen vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Zudem wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers in die Teilpopulation nur diejenigen Patienten und Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure eingeschlossen, für die Valproinsäure die zeitlich letzte Therapie vor Studieneinschluss war. Dies ist darin begründet, dass Valproinsäure gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI Abschnitt K nur bzw. erst dann verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Diese Operationalisierung ist als hinreichende Annäherung an die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie nachvollziehbar.

Die relevante Teilpopulation der Studie LIBERTY für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 193 randomisierte Patienten (Erenumab+BSC N = 88 und Placebo+BSC N = 105).

In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, 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.

Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Insgesamt kann die vorgelegte Teilpopulation der Studie LIBERTY als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die chronische Migräne ist nach ICHD-3 definiert als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen im Monat über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens 8 Tagen die Kriterien einer Migräne erfüllt. Die episodische Migräne hingegen ist definiert als bis zu 14 Migränetage pro Monat. Die Patienten der relevanten Teilpopulation der LIBERTY-Studie mit im Mittel 8,5 Migränetagen befanden sich in einem Übergang zwischen episodischer und chronischer Migräne; zu Baseline hatten 71% der Patienten 8 - 14 Migränetage im Monat. Auch handelt es sich bei der Migräne um ein Kontinuum zwischen episodischer und chronischer Ausprägung, bei welchen Patienten phasenweise beide Formen wechseln können. Des Weiteren zeigten die vorgelegten Subgruppenanalysen nach Migränetagen pro Monat (4 bis 7 vs. 8 bis 14) keine Interaktion, so dass eine Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne als nicht erforderlich angesehen wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie LIBERTY trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik (Migränetag pro Monat; Migräneattacken pro Monat)

In der Studie LIBERTY war ein Migränetag definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz dokumentierte. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Migräne mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten, der zudem bezüglich Schmerzintensität und/oder der Einnahme von Akutmedikation den Kriterien der ICHD-3-Klassifikation entsprach. Schmerzen werden als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt Migränetag pro Monat wurden Auswertungen für die (präspezifizierte) mittlere Änderung der Anzahl der Migränetag pro Monat zu Woche 12 sowie Responderanalysen mit den (präspezifizierten) Responsekriterien einer Reduktion der Migränetag pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zum Ende der doppelblinden Behandlung, jeweils im Vergleich zur Baseline-Phase, vorgelegt. Für den Endpunkt Migränetag pro Monat werden die Responderanalysen für eine Reduktion um $\geq 50\%$ herangezogen. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten: während in der Studie LIBERTY unter Erenumab + BSC 30 % der Patienten (26 aus 86) eine Reduktion der Migränetag pro Monat um $\geq 50\%$ erreichten, war dies unter Placebo + BSC für 14% der Patienten (14 aus 104) der Fall (RR: 2,25 [95% KI: 1,25; 4,03]; $p=0,005$). Dieser Vorteil wird als beträchtlich eingeschätzt.

Ergänzend werden auch die präspezifizierten Responderanalysen zum Endpunkt „Migräneattacken pro Monat“ dargestellt. In der Studie LIBERTY war eine Migräneattacke operationalisiert als Episode eines qualifizierten Migränekopfschmerzes oder der Einnahme migränespezifischer Akutmedikation im Rahmen einer Aura. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Erenumab + BSC zeigt sich ebenfalls im abgebildeten Endpunkt „Migräneattacken pro Monat“; hier erreichten in der Studie LIBERTY 23 % der Patienten (20 aus 86) unter Erenumab + BSC eine Reduktion um $\geq 50\%$ Migräneattacken pro Monat, wohingegen unter Placebo + BSC 12 % der Patienten (12 aus 104) das Ereignis erreichten (RR: 2,02 [95% KI: 1,05; 3,88]; $p=0,033$).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie LIBERTY patientenberichtet mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L erfasst, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet hat. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D-5L wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die mittlere Veränderung der VAS zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline zeigt sich in der Studie LIBERTY kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Erenumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Körperliche Funktion (MPFID)

Das Patiententagebuch „Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)“ stellt ein Instrument zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit dar. Dieses umfasst die zwei Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ (7 Items) und „physische Beeinträchtigung“

(5 Items) sowie ein Item zur Bewertung der „Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten“. Erhoben werden die Ausprägungen anhand einer Likert-Skala; jedes Item kann Werte zwischen 1 und 5 annehmen. Der Grad der körperlichen Funktion wird dabei je nach Item eingestuft, die Punktwerte je Item innerhalb der Domäne aufaddiert und auf 0 bis 100 transformiert. Für die beiden Domänen sowie die übergeordnete Frage werden jeweils getrennte Scores gebildet. Ein höherer Wert entspricht einer ausgeprägten Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch die Migräne.

Im Dossier wurden für die drei Scores „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“, „physische Beeinträchtigung“ und „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ jeweils Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline vorgelegt; diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich für alle drei Domänen für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Erenumab + BSC. Es wurden weder standardisierte Irrelevanzschwellen für Gruppenunterschiede, noch intraindividuelle Responderanalysen zu einem validierten Responsekriterium vorgelegt, so dass auf die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g zurückgegriffen wird. Da das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges' g dabei in keiner der drei Domänen des MPFID vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)

Bei dem *Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-Headache)* handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden. Auf Basis der Fragen werden 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. In die Auswertungen zu Absentismus, Präsentismus sowie Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz gehen nur Werte von Patienten ein, die sich zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis befanden.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen für die mittlere Veränderung zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline berücksichtigt, da weder standardisierte Irrelevanzschwellen für Gruppenunterschiede, noch intraindividuelle Responderanalysen vorgelegt wurden. Für den Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten, erhoben mittels WPAI-Headache, zeigt sich für den Score „Absentismus“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Score „Aktivitätsbeeinträchtigung“ hingegen zeigt sich unter Berücksichtigung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt zugunsten von Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (MD: -7,74 [95% KI: -14,55; -0,93]; $p=0,026$; Hedges' g: -0,32 [-0,47; -0,22]). Des Weiteren zeigt sich auch für die Scores „Präsentismus“ und „Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus)“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Da allerdings die 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen für die zuletzt genannten Scores „Präsentismus“ und „Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus)“ nicht

vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen, lässt sich für diese Scores nicht ableiten, dass diese Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LIBERTY mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.

Im Dossier wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Analysen zur mittleren Veränderung zu Woche 12 als auch zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung sowie Verschlechterung im HIT-6-Gesamtscore um jeweils ≥ 5 Punkte dargestellt. Für die vorliegende Bewertung steht aufgrund des Therapieziels der Migräneprophylaxe die Verbesserung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz im Vordergrund, so dass entsprechend für den HIT-6 auf Basis des präspezifizierten Schwellenwerts die Verbesserung um ≥ 5 Punkte in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC; es erreichen statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im HIT-6 unter Erenumab + BSC (51%) gegenüber einer Behandlung mit Placebo + BSC (27%) (RR: 1,90 [95% KI: 1,30; 2,77]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wird als beträchtlich eingeschätzt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 12 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Erenumab + BSC und Placebo + BSC.

Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für Erenumab Ergebnisse der Studie LIBERTY zu Woche 12 vor.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 statistisch signifikante, beträchtliche Vorteile für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für den Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigungen“ (WPAI) ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer, statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC keine Vor- oder Nachteile zu Woche 12 ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie zu Woche 12 ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüberstehen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie LIBERTY. Aus dieser Studie war der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, der aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation c erfüllte.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie LIBERTY auf Studienebene als niedrig eingestuft. Während das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) sowie schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft wird, wird dieses für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage pro Monat), körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache) als hoch angesehen. Für die Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial ist unklar, ob eine bedeutsame Anzahl an Tagen bzw. bedeutsame Zeiträume während der Beobachtungsphase unberücksichtigt blieben.

Es verbleiben Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis des Stellungnahmeverfahrens sowie unter Berücksichtigung der Aussagen der medizinischen Fachgesellschaften kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach 2 bis 4 Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Vielmehr erhalten Patienten häufig noch weitere Arzneimitteltherapien zur Prophylaxe der Migräne. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die vor dem Hintergrund ihrer Krankheitslast Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann.

Des Weiteren ergeben sich weitere Unsicherheiten aus der Tatsache, dass in der Studie keine klare Abgrenzung zwischen episodischer und chronischer Migräne nachvollzogen werden kann. Während die Studie eigentlich auf die Untersuchung von Patienten mit episodischer Migräne angelegt war, kann man auf Grundlage der Migränetage bei Studienbeginn davon ausgehen, dass auch Patienten mit einer chronischen Migräne eingeschlossen waren. Wie hoch dieser Anteil tatsächlich war, kann nicht ermittelt werden, da wichtige Angaben zur Kategorisierung nicht vorgelegt wurden. Des Weiteren bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus der Studie auf alle Patientinnen und Patienten mit chronischer

Migräne (definiert nach ICHD-3), für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, anwendbar sind.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Aimovig® mit dem Wirkstoff Erenumab.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- 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
- 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
- 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

Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für 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, der Zusatznutzen für Erenumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure⁴ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁵ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der

⁴ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

⁵ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Zusatznutzen für Erenumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der RCT LIBERTY zu Woche 12 vor, die vergleichende Aussagen für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ermöglicht.

Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Innerhalb der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigungen“ (WPAI) ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt zugunsten von Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Erenumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen zu Woche 12 zwischen Erenumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.

In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese sind je Patientengruppe in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. So liegt u.a. für Teilpopulation a tendenziell eine Überschätzung vor, da Patienten mit < 4 Migränetagen pro Monat nicht ausgeschlossen wurden; diese Limitation gilt auch für die Teilpopulationen b und c. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a bis c auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrate für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Hiervon abweichend werden für Flunarizin die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erenumab	kontinuierlich, alle 4 Wochen	13	1	13
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Amitriptylin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flunarizin	bis zu 6 Monate	121 - 146	1	121 - 146

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2 - 3 täglich	365	1	365
Topiramal	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁶	kontinuierlich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁷
Valproinsäure ⁸	kontinuierlich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Best Supportive Care	keine Angaben möglich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erenumab	70 mg -	70 mg -	1x 70 mg -	13	13 x 70 mg -
	140 mg	140 mg	2x 70 mg		26 x 70 mg -
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg -	25 mg -	1 x 25 mg -	365	365 x 25 mg -
	75 mg	75 mg	1 x 75 mg		365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg -	121 -	121 x 5 mg -
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	146	146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg -	100 mg -	100 mg -	365	365 x 100 mg

⁶ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

⁷ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

⁸ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
					-
	200 mg	200 mg	200 mg		365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg -	2 x 40 mg -	365	730 - x 40 mg
		120 mg	3 x 40 mg		1095 x 40 mg
Topiramate	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁹	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3 ⁷	8,6 x 100 Einheiten
Valproinsäure ⁸	500 mg ¹⁰ -	500 mg -	1 x 500 mg -	365	365 x 500 mg -
	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg		1095 x 500 mg
Patientenpopulation c)					
Best Supportive Care	keine Angaben möglich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erenumab	3 PEN	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	1.913,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					

⁹ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

¹⁰ Dosierung entsprechend: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) – V. Valproinsäure

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Amitriptylin 25 mg ¹¹	100 FTA	18,27 €	1,77 €	0,58 €	15,92 €
Amitriptylin 75 mg ¹¹	100 TAB	31,62 €	1,77 €	1,63 €	28,22 €
Flunarizin 5 mg ¹¹	100 HKP	32,49 €	1,77 €	1,70 €	29,02 €
Flunarizin 5 mg ¹¹	50 HKP	22,36 €	1,77 €	0,90 €	19,69 €
Flunarizin 10 mg ¹¹	100 HKP	52,32 €	1,77 €	3,27 €	47,28 €
Flunarizin 10 mg ¹¹	50 HKP	33,07 €	1,77 €	1,75 €	29,55 €
Metoprolol 100 mg ¹¹	100 TAB	13,77 €	1,77 €	0,22 €	11,78 €
Metoprolol 200 mg ¹¹	100 TAB	19,17 €	1,77 €	0,65 €	16,75 €
Propranolol ¹¹	100 TAB	19,16 €	1,77 €	0,65 €	16,74 €
Topiramal ¹¹	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten	1.220,07 €	1,77 €	66,94 €	1.151,36 €
Valproinsäure 500 mg ¹¹	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Abkürzungen: PEN = Fertigpen; FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

¹¹ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Juli 2017 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. September 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 29. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Erenumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Erenumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. März 2019 3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-------------	---------------------------------------------------------

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken