



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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss.....	21
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren.....	35
1. Bewertungsgrundlagen.....	35
2. Bewertungsentscheidung	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2 Nutzenbewertung	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
2.2.4 Therapiekosten.....	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	43
5.2 Stellungnahme der AkdÄ.....	52
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie	87

5.4	Stellungnahme Dr. Gendolla / Professor Evers.....	92
5.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GbmH	104
5.6	Stellungnahme der TEVA GmbH.....	110
5.7	Stellungnahme der ratiopharm GmbH	116
5.8	Stellungnahme Professor Reuter / Professor Katsarava.....	122
5.9	Stellungnahme des vfa.....	130
5.10	Stellungnahme der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.	137
5.11	Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH.....	143
D.	Anlagen	157
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	157
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	179

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- 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

Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

- 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

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, Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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 (Migränetage 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 Migränetage pro Monat wurden Auswertungen für die (präspezifizierte) mittlere Änderung der Anzahl der Migränetage pro Monat zu Woche 12 sowie Responderanalysen mit den (präspezifizierten) Responsekriterien einer Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zum Ende der doppelblinden Behandlung, jeweils im Vergleich zur Baseline-Phase, vorgelegt. Für den Endpunkt Migränetage 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 Migränetage 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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 Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotential 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 Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A² 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 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, Topiramat, 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.

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.

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 Patientenpopulation 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
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2 - 3 täglich	365	1	365
Topiramat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	kontinuierlich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁴
Valproinsäure ⁵	kontinuierlich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Best Supportive Care	keine Angaben möglich			

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

⁴ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

⁵ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

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 -
	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 ⁶	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3 ⁴	8,6 x 100 Einheiten
Valproinsäure ⁵	500 mg ⁷ -	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				

⁶ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

⁷ Dosierung entsprechend: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) – V. Valproinsäure

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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erenumab	3 PEN	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	1.913,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁸	100 FTA	18,27 €	1,77 €	0,58 €	15,92 €
Amitriptylin 75 mg ⁸	100 TAB	31,62 €	1,77 €	1,63 €	28,22 €
Flunarizin 5 mg ⁸	100 HKP	32,49 €	1,77 €	1,70 €	29,02 €
Flunarizin 5 mg ⁸	50 HKP	22,36 €	1,77 €	0,90 €	19,69 €
Flunarizin 10 mg ⁸	100 HKP	52,32 €	1,77 €	3,27 €	47,28 €
Flunarizin 10 mg ⁸	50 HKP	33,07 €	1,77 €	1,75 €	29,55 €
Metoprolol 100 mg ⁸	100 TAB	13,77 €	1,77 €	0,22 €	11,78 €
Metoprolol 200 mg ⁸	100 TAB	19,17 €	1,77 €	0,65 €	16,75 €
Propranolol ⁸	100 TAB	19,16 €	1,77 €	0,65 €	16,74 €
Topiramal ⁸	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 ⁸	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Abkürzungen: PEN = Fertipen; FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 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

⁸ Festbetrag

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.

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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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:**

Erenumab

Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BANZ AT 11.06.2019 B2

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 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
Mortalität					
Gesamtmortalität	86	0 (0)	104	0 (0)	---

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
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	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	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-Tab: 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-Tab: 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, Topiramat, 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-Steuer: 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

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

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

Erenumab

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

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.

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.

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



- 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 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
Mortalität					
Gesamt mortalität	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

Studie LIBERTY Endpunktkategorie 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							
Gesundheitszustand (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 Beeinträchtigung	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]
Gesamtauswirkung 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^h)							
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 Endpunktkategorie 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
Gesamteinschränkung (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 ^a : -0,34 [-0,68; 0,00]
Aktivitätsbeeinträchtigung ^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 ^a : -0,32 [-0,47; -0,22]

Studie LIBERTY Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. 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 ⁱ					
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 Unternehmens 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 bis 2 454 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
ca. 10 000 bis 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 bis 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, 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 €
Topiramat	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, Topiramat, 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)

- 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.

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

⁴ Entsprechend 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.



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Erenumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Erenumab
- **Handelsname:** Aimovig®
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-407)

- [Modul 1 \(211,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2730/2018-10-22_Modul1_Erenumab.pdf)
- [Modul 2 \(308,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2731/2018-10-22_Modul2_Erenumab.pdf)
- [Modul 3 \(696,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf)
- [Modul 4 \(1,8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(3,8 MB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Erenumab (Aimovig®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab ist:

a) Bei unbehandelten Patienten und bei 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:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin

b) Bei 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 **

c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

** entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(586,2 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2734/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab-D-407.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2019
- Mündliche Anhörung: 11.03.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 [per E-Mail](#)

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Erenumab%20-%202018-11-01-D-407) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Erenumab - 2018-11-01-D-407). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.03.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.03.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Erenumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.02.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.02.2019
Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Prof. Straube/ Prof. Wasner	18.02.2019
Dr. Gendolla, Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie und Prof. Dr. Dr. Evers, International Headache Society	19.02.2019
Lilly Deutschland GmbH	20.02.2019
TEVA GmbH	20.02.2019
ratiopharm GmbH	20.02.2019
Prof. Reuter/ Prof. Katsarava (European Headache Federation)	22.02.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2019
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)	22.02.2019
Pharm-Allergan GmbH	22.02.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Maier-Peuschel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Koch, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lempert, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Gendolla, Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie und Prof. Dr. Dr. Evers, International Headache Society						
Gendolla, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Kraemer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
TEVA GmbH						
Glanemann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

ratiopharm GmbH						
Diessel, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Rath, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Reuter/ Prof. Katsarava (European Headache Federation)						
Reuter, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr,	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)						
Gaul, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Pharm-Allergan GmbH						
Fuxa, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kirchmann, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab / Aimovig
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.11.2018 hat für Erenumab das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 22.10.2018 für Erenumab eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01.02.2019 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 717) zur Dossierbewertung von Erenumab (Indikation Migräne) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - veröffentlicht. Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu spezifischen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Stellungnahme zum Verzerrungspotenzial der Migränetage/ Monat**
- **Stellungnahme zur Endpunktkategorie des HIT-6**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 44; PDF S. 52	Anmerkung: Stellungnahme zum Verzerrungspotenzial der Migränetage/ Monat Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial u.a. für den Endpunkt Migränetage/ Monat (MMD) durch das IQWiG als hoch eingestuft. Das IQWiG begründet diese Einschätzung damit, „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 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) ... hervorgeht, für wie viele Patientinnen und Patienten an wie vielen Tagen innerhalb eines	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. [...] 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. [...]

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jeweiligen Monats Eintragungen fehlen.“ Dem Vorschlag des IQWiG folgend, wurde die Häufigkeit der Einträge für den Endpunkt MMD im elektronischen Tagebuch für die Patienten der Population II¹ analysiert. Die Häufigkeiten der absolvierten Einträge wurden jeweils zwischen zwei Visiten, also in vierwöchentlichen Zeiträumen, ermittelt. Aufgrund der nicht immer genau identischen Anzahl an Tagen zwischen zwei Visiten ist die mögliche Anzahl an Einträgen patientenindividuell unterschiedlich. Demzufolge ist die Häufigkeit als alleiniger Parameter zur Bewertung der Aussagesicherheit dieses Endpunkts nicht geeignet. Daher wurde die Häufigkeit der Einträge in Relation gesetzt zur patientenindividuellen Anzahl an Tagen zwischen zwei durchgeführten Visiten. Die Ergebnisse der so ermittelten Dokumentationstreue sind in Tabelle 1 dargestellt. In Monat 3 hatten 88,6% aller randomisierten Patienten eine Dokumentationstreue von mindestens 90% für die MMDs. 68,9% der Patienten hatten eine Dokumentationstreue von 100%. Lediglich sieben Patienten (3,6%) hatten weniger als 50% der erforderlichen Einträge in Monat 3 absolviert. Wie in Tabelle 1	

¹ Population II (G-BA-Population) umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargestellt, ist auch über den Zeitverlauf der Studie die Dokumentationstreue durchgehend sehr hoch. Daher bewerten wir aufgrund dieser hohen Dokumentationstreue der Patienten in der LIBERTY-Studie das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MMD als gering und damit die Aussagesicherheit als hoch. Vorgeschlagene Änderung: Basierend auf den ergänzenden Darstellungen wird der Endpunkt MMD mit einem geringen Verzerrungspotenzial bewertet. Hieraus ergibt sich, dass ein <u>Hinweis</u> auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Reduktion der Migränetage/Monat (MMD) um $\geq 50\%$ abgeleitet wird.	
S. 48; PDF S. 56	Anmerkung: Stellungnahme zur Endpunktkategorie des HIT-6 Das IQWiG hat das Instrument Headache Impact Test-6 (HIT-6), abweichend von unserer Einstufung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und begründet dies damit, dass dem Instrument nur eine Dimension zugrunde liegt. Diese Abweichung von unserem Vorgehen führt dazu, dass Erenumab in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen zugesprochen wird. Diese Einstufung steht im Widerspruch zu unseren zwei Beratungsgesprächen mit dem G-BA zur LIBERTY- und HER-MES-	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i> 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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie (Datum 30.3.2016 und 28.9.2017 (1, 2)). In der Erstberatung wurde der HIT-6 als Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität empfohlen und dies in der Beratung zur HER-MES-Studie bestätigt und ausführlich dargelegt: „Der Headache Impact Test-6 (HIT-6) ist ein Fragebogen bestehend aus 6 Items zur Erfassung des Einflusses von Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit in Beruf/Schule, zu Hause und in sozialen Situationen. Die Fragen werden vom Patienten selbst beantwortet. Für die ersten 3 Items gibt es keine zeitliche Einschränkung, die letzten 3 Items beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Der HIT-6 wendet sich an Kopfschmerzpatienten von 18 bis 65 Jahren. Es handelt sich bei dem HIT-6 Fragebogen um ein gut untersuchtes, valides und reliables Instrument zur Erfassung des Einflusses von Migräne auf die Lebensqualität.“ Dieser Einschätzung stimmen wir ohne Einschränkung zu. Zudem hat sich der wissenschaftliche Kenntnisstand hierzu in den letzten Jahren nicht geändert. Weiterhin möchten wir an dieser Stelle zusätzlich darauf hinweisen, dass es für den Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ keine allgemein gültige Definition gibt. Der HIT-6 wird u.a. in der PROQOLID-Datenbank aufgeführt (3), einer Datenbank, in der Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst sind. Weiterhin wird der HIT-6 in klinischen Studien als Instrument zur Messung der	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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität verwendet (4, 5). Diese Frage ist darüber hinaus von Bedeutung, da der HIT-6 Fragebogen auch im Rahmen der HER-MES Studie (6) mit dem Vergleich von Erenumab versus Topiramate basierend auf der G-BA Beratung als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt werden soll. Vorgeschlagene Änderung: Der HIT-6 wird der krankheitsspezifischen Lebensqualität zugeordnet und abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ abgeleitet.	Vorteil wird als beträchtlich eingeschätzt.

Tabelle 1: Häufigkeiten der Einträge im elektronischen Tagebuch für den Endpunkt MMD

Population II: RAN Patientenkollektiv		Behandlung					
		Erenumab 140mg		BSC		Total	
		N	%	N	%	N	%
Beobachtungszeitraum	Dokumentationstreue in % (normierte Tage)						
Monat 1	100% (28 d)	61	69.3	78	74.3	139	72.0
	90%-99% (26 - <28 d)	16	18.2	21	20.0	37	19.2
	80%-89% (23 - <26 d)	8	9.1	4	3.8	12	6.2
	50%-79% (14 - <23 d)	1	1.1	1	1.0	2	1.0
	<50% (<14 d)	2	2.3	1	1.0	3	1.6
Monat 2	100% (28 d)	63	71.6	81	77.1	144	74.6
	90%-99% (26 - <28 d)	14	15.9	13	12.4	27	14.0
	80%-89% (23 - <26 d)	7	8.0	6	5.7	13	6.7
	50%-79% (14 - <23 d)	2	2.3	4	3.8	6	3.1
	<50% (<14 d)	2	2.3	1	1.0	3	1.6
Monat 3	100% (28 d)	62	70.5	71	67.6	133	68.9
	90%-99% (26 - <28 d)	15	17.0	23	21.9	38	19.7
	80%-89% (23 - <26 d)	6	6.8	4	3.8	10	5.2
	50%-79% (14 - <23 d)	3	3.4	2	1.9	5	2.6
	<50% (<14 d)	2	2.3	5	4.8	7	3.6
BSC: Best Supportive Care, d: normierte Tage, N: Anzahl Patienten, MMD: monatliche Migränetage („Monthly Migraine Days“), RAN: Patientenkollektiv aller randomisierten Patienten in Studienpopulation II							

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
3. Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware J, Garber W, Batenhorst A, et al. Headache Impact Test™ (HIT-6™): PROQOLID; 2018 [Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/headache-impact-test>].
4. Smelt AF, Assendelft WJ, 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.
5. Lipton RB. How useful is the HIT-6™ for measuring headache-related disability? Nature Clinical Practice Neurology. 2006;2:70.
6. ClinicalTrials.gov. Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic Migraine (HER-MES) ClinicalTrials.gov2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828539?term=erenumab&cond=migraine>].

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %, 12–16 % davon entfallen auf Migräne (1). Die Prävalenz ist bei Frauen dreimal höher als bei Männern. Obwohl nur 6 % der Männer betroffen sind, ist Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Männern. Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert (1). Klinisch äußert sich die Migräne durch Attacken heftiger, häufig einseitiger, pulsierender oder pochender Kopfschmerzen. Begleitend können Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen auftreten. Die Intensität der Attacken ist stark variabel, die Dauer beträgt zwischen 4 und 72 Stunden (2). Die deutsche S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne aus dem besonderen Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab. Nicht evidenzbasierte Kriterien für eine medikamentöse Prophylaxe stellen demnach dar: drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen; Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten; Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen; Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können; bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat; bei	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren; nach einem migränösen Hirn-infarkt bei Ausschluss anderer Infarkursachen (3). Als Ziele der medikamentösen Prophylaxe werden die Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln angegeben. Eine Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe wird bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr postuliert (3). Eine chronische Migräne (CM) besteht, wenn bei Migränepatienten Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat für länger als drei Monate auftreten und ≥ 8 Migränetage pro Monat bestehen (2). Wenn dies nicht erfüllt ist, spricht man von einer episodischen Migräne (EM). Zur Migräneprophylaxe werden in Deutschland eingesetzt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin Typ A). Aufgrund der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel kommen für nicht vorbehandelte Patienten die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin als Mittel der ersten Wahl infrage. Zwischen diesen Wirkstoffen besteht keine klare, evidenzbasierte Präferenz. Gleichwohl ist z. B. Flunarizin nur zugelassen, wenn die Behandlung mit Betablockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat (4), und Topiramat nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden (5). Wenn diese First-line-Wirkstoffe ohne Erfolg bleiben oder nicht geeignet sind, z. B. aufgrund von Kontraindikationen, können Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A eingesetzt werden. Botulinumtoxin Typ A ist bei	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CM bei Patienten zugelassen, die auf prophylaktische Migränebehandlung nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (6). Valproinsäure darf zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren im Rahmen des Off-Label-Use nur eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (7). Erenumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (Chinese hamster ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet an den Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen. Erenumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des CGRP und hemmt damit den CGRP-Signalweg (8). Erenumab (Aimovig®) wurde im Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle vier Wochen. Zugelassen ist auch eine Dosis von 140 mg. Erenumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Erenumab selbst verabreichen. Erenumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden (9).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. 10; Dossier pU Modul 4A S. 27–30	<u>Fragestellung der Dossierbewertung</u> Die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Migräneprophylaxe erfolgt gemäß der Zulassung von Erenumab bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA bezüglich der Fragestellungen und gibt an, für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen in den Fragestellungen 1 und 2 zunächst einen Verordnungs Ausschluss anzustreben, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien mit der vom G-BA benannten ZVT vorliegt. Geplant sei eine Head-to-Head-Studie zum direkten Vergleich von Erenumab mit Topiramat, die Evidenz für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 liefern soll. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erenumab <table> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> <tr> <td>1</td><td>unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist</td><td>Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der</td></tr> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der						

			Vorthherapie	
	2	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	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	
	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle 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			
Dossier pU Modul 4A S. 30; IQWiG Dossier- bewertung S. 10	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Sie wurde wie folgt festgelegt: • Fragestellung 1: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin • Fragestellung 2: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A			Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

IQWiG Dossier- bewertung S. 38	• Fragestellung 3: Best Supportive Care (BSC) Bewertung der AkdÄ Die Auswahl der ZVT zu den Fragestellungen 1 und 2 ist aus Sicht der AkdÄ angemessen und entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der üblichen klinischen Praxis (3;10). Für die Fragestellung 3 legte der G-BA zunächst fest, dass die Patienten mit fünf Standardprophylaktika vorbehandelt sein sollten oder für eine solche Behandlung nicht geeignet sein sollten. Zusätzlich sollte Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A versucht oder die Eignung für diese Therapie ausgeschlossen worden sein. In einem Beratungsgespräch mit dem pU präziserte der G-BA, dass eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Medikamenten ausreiche, wenn die anderen Optionen zumindest erwogen wurden. Diese spätere Einschränkung ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da im klinischen Alltag häufig erwartete Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme unter Flunarizin, Amitriptylin oder Valproinsäure, Blutdruckabfall unter Betablockern oder Amitriptylin oder Blasenentleerungsstörungen unter Amitriptylin die Therapieoptionen schon von vornherein begrenzen können. Allerdings führt sie dazu, dass es nicht mehr sichergestellt ist, dass diese Population ausschließlich Patienten mit Migräne beinhaltet, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Damit ist die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext von vornherein eingeschränkt. In der LIBERTY-Studie waren 80 % der Teilnehmer Frauen, etwa die Hälfte jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. Somit war bei 40 % der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (11). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine sehr nachgeordnete Rolle spielt.	
---	---	--

	Die ZVT zu Fragestellung 3 – BSC – also die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ist als einzig verbleibende Option akzeptabel, wenn alle o. g. medikamentösen Therapien versagen. Allerdings ist BSC nicht umfassend definiert und unterliegt zudem großer regionaler Variabilität.	
Dossier pU Modul 4A S. 67–89; IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12	<u>Vorgelegte Evidenz</u> Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pU keine Daten für die Nutzenbewertung von Erenumab im Vergleich zur ZVT vor. Für die Fragestellung 3 wird die Studie LIBERTY herangezogen, in der die Behandlung mit Erenumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit BSC untersucht wurde (12). Die LIBERTY-Studie ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-IIIb-Studie, in die Erwachsene mit EM (4 bis 14 Migränetage/Monat innerhalb der letzten drei Monate) eingeschlossen wurden, bei denen: • zwei bis vier der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen versagt haben: Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproinsäure/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan oder lokal zugelassenen Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe oder • nur eine medikamentöse Migräneprophylaxe versagt hatte und Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen bestand: Propranolol/Metoprolol, Topiramat oder Flunarizin oder • Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproinsäure oder Divalproex bestand (13).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Erenumab wie folgt bewertet: a) <u>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</u> 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) <u>Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol,</u>

Ausschlusskriterien waren u. a.: Alter > 50 Jahre bei Ausbruch der Migräne, Clusterkopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte, Therapieversagen auf bereits mehr als vier prophylaktische Migränetherapien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypassoperation oder andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von zwölf Monaten vor dem Screening (13). Die Studie besteht aus einer Screening-Phase (Woche 0–2), Baseline-Phase (4 Wochen), einer doppelblinden Behandlungsphase (12 Wochen), einer offenen, noch laufenden Behandlungsphase (156 Wochen) und einer Follow-up-Phase (12 Wochen). In der Baseline-Phase wurden die Migränehäufigkeit mittels eines elektronischen Migränetagebuchs und die Patientencompliance, das Tagebuch regelmäßig auszufüllen, überprüft. Für den Einschluss in die randomisierte Behandlungsphase war eine Compliance in der Baseline-Phase $\geq 80\%$ erforderlich. In die doppelblinde Behandlungsphase wurden 246 Patienten stratifiziert nach der in der Baseline-Phase ermittelten Migränehäufigkeit (4–7 vs. 8–24 Migränetage/Monat) auf zwei Arme randomisiert: 140 mg Erenumab (zwei Injektionen á 70 mg; 121 Patienten) und Placebo (125 Patienten) jeweils in Kombination mit BSC. Im Rahmen der BSC waren pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke sowie nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere lokal zugelassene oder empfohlene Interventionen zur Migränebehandlung) erlaubt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anzahl der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ in der Woche 12. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die	<u>Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, 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) <u>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</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.
--	---

IQWiG Dossier- bewertung S. 19–20, 31	Analysen wurden die Daten von 86 Patienten im Erenumab-Arm und 104 im Placebo-Arm herangezogen, da nur zu diesen Patienten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten anhand des elektronischen Migränetagebuchs vorlagen. Des Weiteren unterscheidet das IQWiG nicht zwischen EM und CM, obwohl in der LIBERTY-Studie ausschließlich Patienten mit EM eingeschlossen wurden. Dies wird damit begründet, dass die eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn im Mittel 9,1 Migränetage/Monat aufwiesen und sich damit in einem Übergangsbereich zur Definition der CM definiert nach ICHD-3 (2) befanden. Zudem war die Krankheitsschwere zu Studienbeginn (4–7 Migränetage/Monat vs. 8–14 Migränetage/Monat) in Subgruppenanalysen kein Effektmofikator, da sich keine statistisch signifikante Interaktion zeigte. Eine Einschränkung der Aussage zum Zusatznutzen auf Patienten mit EM erscheint dem IQWiG aus diesen Gründen nicht gerechtfertigt. Ob die Ergebnisse aus der LIBERTY-Studie jedoch auf alle Patienten mit CM, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, anwendbar sind, ist aus Sicht des IQWiG unklar. Bewertung der AkdÄ Aus Sicht der AkdÄ ist die Behandlungsdauer der Studie – insbesondere zur Beurteilung des Sicherheitsprofils eines Wirkstoffes mit einem neuartigen Wirkmechanismus – nicht ausreichend, auch wenn dies in Übereinstimmung mit den entsprechenden Leitlinien steht (14;15). Die zwölf Wochen Studienlaufzeit reichen insbesondere nicht aus, um den patientenrelevanten Outcome-Parameter Retention beurteilen zu können, der die Summe aus Wirksamkeit und Verträglichkeit im längeren Verlauf reflektiert. Erenumab wurde in einer Dosierung von 140 mg alle vier Wochen über drei Monate für alle in den Erenumab-Arm randomisierten Patienten eingesetzt. Diese Dosierung entspricht nicht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation von 70 mg alle vier	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.
--	--	---

Dossier pU Modul 4A S. 29	Wochen. In der Fachinformation heißt es vage: „<i>Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren</i>“ (9). Der pU stellte eine Anfrage an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), ob die Population der LIBERTY-Studie der Patientenpopulation, die in der Fachinformation als „<i>manche Patienten</i>“ bezeichnet wird, entspricht und ob die Erenumab-Dosis von 140 mg die adäquate Dosis für die in der LIBERTY-Studie untersuchte Population ist. Das PEI erklärte die 140-mg-Dosis für angemessen, da sich die Charakteristika der LIBERTY-Studienpopulation mit den Charakteristika der Patientengruppen überschneiden, die in den Zulassungsstudien numerisch von der 140-mg-Dosierung gegenüber der 70-mg-Dosierung profitiert haben. Allerdings konnten die Zulassungsstudien keine Überlegenheit der Hochdosis nachweisen. In der STRIVE-Studie bei EM (16) erreichten 50 % der 140-mg-Gruppe und 43,3 % der 70-mg-Gruppe nach vier bis sechs Monaten eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat gegenüber 26,6 % unter Placebo. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verumgruppen wurde nicht berichtet. In der Originalpublikation ist im 5. und 6. Monat nur noch ein marginaler Unterschied zugunsten der 140-mg-Dosis erkennbar: 47,1 % vs. 48,1 % im 5. Monat; 47,1 % vs. 49,1 % im 6. Monat (17). In der Zulassungsstudie bei CM (18) zeigte sich in der 4. und 8. Woche ein marginaler Unterschied zugunsten der höheren Dosis, der in der 12. Woche nicht mehr bestand. In der Fachinformation gibt der pU an, dass vor allem die Patienten von der höheren Dosis profitieren sollen, die vor der Therapie mit Erenumab zwei oder mehr prophylaktische Pharmakotherapien abgebrochen haben, weil in den Zulassungsstudien unter 140 mg Erenumab der Anteil dieser Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten, höher war als unter 70 mg Erenumab: 41,3 % vs. 35,6 % bei CM und 39,7 % vs. 38,6 % bei EM (9). Wie sich diese Population zusammensetzt	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, Amitryptilin) 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.
--	---	---

Dossier pU Modul 4A S. 70	und wie viele Patienten in diese Berechnung eingehen, ist nicht angegeben und damit nicht nachvollziehbar. Insbesondere deswegen nicht, weil in den Zulassungsstudien Patienten ausgeschlossen wurden, wenn sie auf mehr als zwei (STRIVE-Studie (16)) bzw. mehr als drei (18) Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe nicht angesprochen hatten. Die wissenschaftlich nicht gut zu begründende Hochdosis-Gabe von Erenumab in dieser Patientengruppe wird möglicherweise dazu führen, dass der pU potenzielle, aus dem AMNOG-Verfahren resultierende Preisabschläge bei der Vereinbarung des Erstattungsbetrags zumindest teilweise kompensieren kann. Auch wenn die gewählte Dosierung als adäquat für das Patientenkollektiv der LIBERTY-Studie und das Vorgehen als akzeptabel für die Patientenpopulation zu Fragestellung 3 eingestuft werden könnte, sind auch Daten zur niedrigeren und kostengünstigeren zugelassenen Dosis von 70 mg wünschenswert und zu fordern, um den Zusatznutzen von Erenumab auch in dieser Dosierung bewerten zu können. Die Studienpopulation ist aus Sicht der AkdÄ als hoch selektiert einzustufen. Die Patienten mussten für den Einschluss mit mindestens zwei Wirkstoffen (Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) vorbehandelt sein oder bei einer Vorbehandlung mit Val-proinsäure diese als letzte Therapie vor Studieneinschluss gehabt haben. Patienten mit Therapieversagen auf bereits mehr als vier prophylaktische Migränetherapien wurden ausgeschlossen. Eine solche Patientenpopulation spiegelt nicht die klinische Realität, in der BSC nur dann infrage kommt, wenn alle verfügbaren Behandlungsoptionen versagt haben oder nicht geeignet waren, wider. In der Studienpopulation, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, bestand ein Versagen auf vier vorherige Therapien bei lediglich fünf Patienten (4,1 %) im Erenumab-Arm und bei neun Patienten (7,2 %) im BSC-Arm, ein Versagen auf drei vorherige Therapien bei knapp einem Viertel der Patienten. Eine Nichteignung für einen oder mehrere Wirkstoffe	
--	---	--

(Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin aufgrund einer Kontraindikation) bestand bei den Patienten, die ein Versagen auf nur eine Vortherapie hatten, bei nur 5 % im Erenumab-Arm und 2,4 % im BSC-Arm.

Diese Limitation schränkt aus klinischer Sicht die Aussage zum Zusatznutzen ein, da in der klinischen Realität die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs bei Migräneprophylaxe mit der Anzahl der erfolglosen Vortherapien abnimmt. Ob die „echten“ Therapieversager, für die Erenumab tatsächlich die letzte Behandlungsoption ist, davon profitieren, ist daher anhand der vorgelegten Daten nicht eindeutig feststellbar. Es ist zudem auch nicht möglich, die genaue Patientenpopulation zu definieren, die von Erenumab – und insbesondere von der höheren Dosis von 140 mg – profitieren würde.

Zudem wurden Patienten mit CM nicht eingeschlossen. Im Verlauf einer Migräne gibt es häufig Übergänge von der EM zur CM, gerade wenn die Attacken schon zuvor häufig waren. Mit durchschnittlich 9,1 Migränetagen pro Monat vor Behandlungsbeginn lagen viele Patienten der LIBERTY-Studie aus klinischer Sicht im Übergangsbereich zur CM. Klinisch ist eine klare Abgrenzung zwischen EM und CM oft nicht möglich, auch weil die Angaben der Patienten zur Häufigkeit der Migränetage bzw. -attacken oft nicht sehr präzise sind. Es ist auch zu berücksichtigen, dass die ICHD-3-Definition bezüglich des Zeitkriteriums zur Abgrenzung chronisch/episodisch rein arbiträr ist. Klinisch wird letztlich die „Migräne-Last“ gewertet, wobei die Frequenz nicht der entscheidende Faktor ist. Für eine Studie, die ausschließlich zum Nachweis des Zusatznutzens von Erenumab durchgeführt wurde, ist trotzdem nicht nachvollziehbar, warum Patienten mit CM nicht explizit eingeschlossen wurden. Insbesondere deswegen nicht, weil bereits die Zulassungsstudien getrennt bei EM und CM durchgeführt worden sind.

Die AkdÄ schließt sich dem Vorgehen des IQWiG an. Aus ihrer Sicht ist zumindest für einen Teil der Patienten in der LIBERTY-Studie

	anzunehmen, dass sie unter CM leiden. Die AkdÄ stimmt jedoch dem IQWiG zu, dass es unklar bleibt, ob die Ergebnisse der Studie auf alle Patienten mit CM übertragbar sind. Der weitgehende Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Risiken und Patienten über 65 Jahren schränkt die Aussagekraft zur Sicherheit von Erenumab in dieser Population ein.	
Dossier pU Modul 4A S. 89, 155	<u>Endpunkte</u> Für die Nutzenbewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran: Mortalität • Gesamtmortalität Morbidität • Migränetage/Monat • Migräneattacken/Monat • Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat Gesundheitsbezogene Lebensqualität • 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) Nebenwirkungen • Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) • schwerwiegende UE (SUE) • Abbruch wegen UE	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation c</u> Mortalität <i>Gesamtmortalität</i> 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 <i>Symptomatik (Migränetage pro Monat; Migräneattacken pro Monat)</i> 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 Migränetage pro Monat wurden Auswertungen für die (präspezifizierte) mittlere Änderung der Anzahl der

IQWiG Dossier- bewertung S. 23, 45– 50	• Reaktionen an der Injektionsstelle (High Level Term) • UE nach primärer SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) Ergänzende Endpunkte <u>Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität</u> • erhoben über den Work Productivity and Activity Impairment-Headache (WPAI-Headache) Das IQWiG zieht den Endpunkt Migräneattacken/Monat nicht direkt heran, sondern stellt ihn nur ergänzend zum Endpunkt Migränetage/Monat dar, da die Krankheitslast der Patienten durch den Endpunkt Migränetage/Monat genauer abgebildet sei. Der Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat wird auch nicht eingeschlossen, da die Migränetage bereits über den Endpunkt Migränetage/Monat dargestellt würden. Dieser Endpunkt umfasse alle Migränetage, sodass durch den Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat keine weitere Information zu Migränetagen zu erwarten sei. Aus Sicht des IQWiG ist nicht nachvollziehbar, dass HIT-6 und MPFID die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) abbilden. Aus diesem Grund werden beide Endpunkte vom IQWiG der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Abweichend vom Vorgehen des pU ordnet das IQWiG auch den Endpunkt Gesundheitszustand – gemessen anhand von EQ-5D VAS – der Endpunktkategorie Morbidität zu. Der pU stellt die Ergebnisse des WPAI-Headache lediglich ergänzend dar und zieht sie nicht zur Nutzenbewertung heran. Das IQWiG weicht davon ab und berücksichtigt diesen Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität. Weiterhin wird vom IQWiG die Gesamtrate der UE nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.	Migränetage pro Monat zu Woche 12 sowie Responderanalysen mit den (präspezifizierten) Responsekriterien einer Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zum Ende der doppelblinden Behandlung, jeweils im Vergleich zur Baseline-Phase, vorgelegt. Für den Endpunkt Migränetage 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 Migränetage 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]; $p=0,033$). <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>
---	---	--

	Das IQWiG schließt den Endpunkt spezifische UE: Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT) auch nicht ein und verweist darauf, dass der pU für die Auswahl dieses Endpunktes keine Begründung anführt. Damit kann die Patientenrelevanz bzw. die Bedeutung für das Krankheitsbild oder den eingesetzten Wirkstoff nicht nachvollzogen werden.	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.																			
Dossier pU Modul 4A S. 90–155; IQWiG Dossier- bewertung S. 26–31	<u>Ergebnisse: Nutzen</u> Mortalität In der LIBERTY-Studie traten keine Todesfälle auf. Morbidität Die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität <table><tr><th rowspan="2">Endpunkt</th><th>Erenumab + BSC N = 86</th><th>Placebo + BSC N = 104</th><th>Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC</th></tr><tr><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>RR (95 % CI) p-Wert</th></tr><tr><td>Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %</td><td>26 (30,2)</td><td>14 (13,5)</td><td>2,25 (1,25–4,03) 0,005^a</td></tr><tr><td>Migräneattacken/ Monat, Reduktion um ≥ 50%</td><td>20 (23,3)</td><td>12 (11,5)</td><td>2,02 (1,05–3,88) 0,033^a</td></tr><tr><td>allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte</td><td>44 (51,2)</td><td>28 (26,9)</td><td>1,90 (1,30–2,77) < 0,001^a</td></tr></table>	Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %	26 (30,2)	14 (13,5)	2,25 (1,25–4,03) 0,005 ^a	Migräneattacken/ Monat, Reduktion um ≥ 50%	20 (23,3)	12 (11,5)	2,02 (1,05–3,88) 0,033 ^a	allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 ^a	<i>Körperliche Funktion (MPFID)</i> Das Patiententagebuch „<i>Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)</i>“ 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
Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86		Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC																	
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																		
Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %	26 (30,2)	14 (13,5)	2,25 (1,25–4,03) 0,005 ^a																		
Migräneattacken/ Monat, Reduktion um ≥ 50%	20 (23,3)	12 (11,5)	2,02 (1,05–3,88) 0,033 ^a																		
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 ^a																		

a: eigene Berechnung des IQWiG
BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko

Zum Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat legt der pU keine Responderanalysen vor und wertet nur die Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zwischen Baseline und Monat 3 aus (Tabelle 3).

Tabelle 3 Ergebnisse zum Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat

Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86		Placebo + BSC N = 104		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline- Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	Baseline- Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12* MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert
Tage mit migräne- spezifischer Akutmedikati on/Monat	4,61 (2,92)	-1,18 (0,27)	4,38 (2,76)	0,32 (0,30)	-1,51 (-2,28; -1,74) < 0,001

*adjustierte mittlere Veränderung; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden
BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus Sicht der AkdÄ sind folgende Endpunkte dieser Endpunktkategorie zuzuordnen:

- allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über HIT-6
- körperliche Funktion, gemessen über MPFID
- Gesundheitszustand, gemessen über EQ-5D-VAS

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),

Die Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4 und 5.

Tabelle 4 Ergebnisse zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über HIT-6 (Berechnung des IQWiG)

Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um ≥ 5 Punkte	44 (51,2)	28 (26,9)	1,90 (1,30–2,77) < 0,001 ^a

a: eigene Berechnung des IQWiG

BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko

Tabelle 5 Ergebnisse zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline- Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12 MW ^a (SE)	Baseline- Wert MW (SD)	Änderung in Woche 12 MW ^a (SE)	MD (95 % CI) p-Wert
	N = 86		N = 104		
HIT-6					
allgemeine Beeinträchtigung durch	62,52 (3,88)	-6,14 (0,71)	62,22 (5,22)	-2,54 (0,54)	-3,60 (-5,30; -1,90)

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

	Kopfschmerz (HIT-6)					< 0,001	sind.
	<i>Körperliche Funktion (MPFID)</i>						Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten	13,53 (8,13)	-3,17 (0,95)	13,98 (8,85)	0,58 (0,81)	-3,74 (-6,09; -1,39) 0,002 Hedges' g -0,45 (-0,74; -0,16) ^e	<i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i>
	körperliche Beeinträchtigung	12,56 (9,30)	-2,05 (0,96)	13,03 (9,61)	1,63 (0,82)	-3,68 (-6,08; -1,28) 0,003 Hedges' g -0,44 (-0,73; -0,15) ^e	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.
	Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten	13,92 (8,37)	-2,73 (1,00)	14,45 (8,96)	1,01 (0,86)	-3,74 (-6,25; -1,24) 0,004 Hedges' g -0,42 (-0,71; -0,14) ^e	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
	<i>Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)</i>						
		n = 61		n = 75			
	Absentismus ^{a, b}	8,88 (14,29)	-2,68 (1,67)	7,26 (14,89)	1,21 (2,26)	-3,89 (-9,47; 1,69) 0,170	
		n = 61		n = 74			
	Präsentismus ^{a, c}	36,23 (24,09)	-11,00 (3,10)	33,65 (24,08)	-2,11 (3,18)	-8,88 (-17,50; -0,27) 0,043 Hedges' g -0,35 (-0,69; -0,01) ^e	
	Gesamteinschränkung ^{a, d}	42,24 (22,81)	-12,61 (3,18)	36,26 (25,64)	-1,96 (3,50)	-10,65 (-19,79; -1,51) 0,023 Hedges' g -0,34 (-0,68; 0,00) ^e	
		n = 85		n = 104			
	Aktivitätsbeeinträchtigung	42,35	-7,65	37,12	0,08 (2,38)	-7,74 (-14,55; -0,93)	

Dossier pU Modul 4A S. 171–172; IQWiG Dossier- bewertung S. 31	(Freizeitakti- täten)	(23,84)	(2,71)	(22,63)		0,026 Hedges' g –0,32 (–0,47; –0,22) ^e	≥ 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.
	a: Auswertung umfasst ausschließlich Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen; b: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, Angabe der Abwesenheitsstunden in %; c: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit, Angabe der Arbeitsstunden mit Beeinträchtigung in %; d: Angaben in % e: eigene Berechnung des IQWiG; f: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) der ITT-Population. BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; HIT-6: Headache Impact Test-6; MD: Mittelwertdifferenz; MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Subgruppenanalysen In der LIBERTY-Studie waren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere a priori definiert. Diese zeigten bei keinem Endpunkt eine mögliche Effektmodifikation. Bewertung der AkdÄ In der LIBERTY-Studie traten keine Todesfälle auf. Eine erhöhte Mortalität wäre bei der hier vorliegenden Indikation von Erenumab auch nicht akzeptabel. Allerdings ist die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer zu niedrig und die Studiendauer zu kurz, um eine erhöhte Mortalität auszuschließen, und eine abschließende Aussage dazu zu treffen, da viele Migränepatienten jahrelang, mitunter jahrzehntelang mit dem gleichen Prophylaktikum behandelt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens anhand von Morbiditätsendpunkten ist aus Sicht der AkdÄ daher adäquat. Hervorzuheben sind die – auch vom IQWiG bemängelten – fehlenden Angaben des pU zur Compliance der Patienten im Hinblick auf das tägliche Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs, das eine Voraussetzung für die Erhebung des						[...]
Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.							

	primären Endpunkts in der Studie war. Ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Erenumab zeigte sich in folgenden Morbiditätsendpunkten: Migränetage/Monat; Migräneattacken/Monat und Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat. Aus Sicht der AkdÄ sind die Endpunkte Migräneattacken/Monat und Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat patientenrelevant, klinisch relevant und auch vom zusätzlichen Informationswert. Auch wenn beide Endpunkte quantitativ bereits über den Endpunkt Migränetage/Monat abgebildet werden, ist ihre qualitative Auswertung einzeln einzubeziehen, um die Schwere der Krankheitslast besser abzubilden. Der Gebrauch an migränespezifischer Akutmedikation bildet dabei die Schwere der Migräne besser ab als die Anzahl der Migränetage/Monat allein. Ein Medikamentendauer- bzw. Übergebrauch ist bei migränespezifischer Akutmedikation – i. d. R. Schmerzmittel wie NSAID bzw. Triptane – durchaus mit gesundheitlichen Risiken wie Nebenwirkungen bzw. Missbrauchspotenzial assoziiert. Insbesondere die NSAID können u. a. schwere gastrointestinale, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen auslösen sowie zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen führen. Daher ist eine signifikante Reduktion des Gebrauchs von migränespezifischer Akutmedikation durchaus patientenrelevant. Ihr Ausmaß ist unter Erenumab aber lediglich als moderat einzustufen. Die Patienten benötigten zum Zeitpunkt Baseline an durchschnittlich vier bis fünf Tagen im Monat migränespezifische Akutmedikation, unter Erenumab verringerte sich die Anzahl der Tage um durchschnittlich einen Tag pro Monat. Die AkdÄ kann die durch das IQWiG vorgenommene Zuordnung der Endpunkte allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (anhand HIT-6), körperliche Funktion (anhand MPFID) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D-VAS) zur Endpunktkategorie Morbidität nicht nachvollziehen.	
--	---	--

	Aus Sicht der AkdÄ erfassen die gängigen generischen sowie auch die krankheitsspezifischen Messinstrumente für die Indikation Kopfschmerz bzw. Migräne oft sowohl die Morbidität als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, weil Kopfschmerzen bzw. Migräne anders als andere Erkrankungen bzw. Symptome wie etwa Blutdruckwerte unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Eine klare dichotome Unterscheidung zwischen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist bei Migräne daher nicht möglich. Mit HIT-6 werden Aspekte der Morbidität abgefragt wie z. B. die Schmerzintensität und das Bedürfnis, sich aufgrund der Kopfschmerzen hinzulegen, aber auch die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf die Alltagsaktivitäten und die psychische Verfassung und damit eben auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit MPFID wird die physische Funktionsfähigkeit in den zwei Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ und „physische Beeinträchtigung“ sowie in einer zusätzlichen Frage die Beurteilung der Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten evaluiert. In diesen Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Erenumab. Der EQ-5D-5L VAS ist ein validiertes nicht-krankheitsbezogenes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Über eine visuelle Skala beurteilen die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Der WPAI-Headache-Fragebogen misst die Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage. Beim Endpunkt Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Endpunkt Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (anhand WPAI-Headache) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von Erenumab bei den Subscores Präsentismus, Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und Aktivitätsbeeinträchtigung.	
--	--	--

	Das IQWiG ordnet diese Endpunkte der Morbidität zu, begründet dies aber nicht ausführlich, sondern lediglich damit, dass diese Instrumente nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) abbilden würden. In diesem Fall wäre eine explizite Angabe sinnvoll, welche Instrumente aus Sicht des IQWiG dafür geeignet wären. In Studien bei Patienten mit Migräne werden drei Instrumente zur Messung der Lebensqualität am häufigsten verwendet: 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) und European Health Interview Survey (EUROHIS-QoL 8-Item (19). Auch wenn sie validiert sind, sind zwei davon generische und nicht krankheitsspezifische Fragebögen. Ob diese die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migränapatienten besser abbilden und aus Sicht des IQWiG angemessener wären, ist unklar. Aus Sicht der AkdÄ bilden die gewählten Instrumente die gesundheitsbezogene Lebensqualität jedoch ausreichend ab. Es muss berücksichtigt werden, dass keines der verfügbaren Instrumente derzeit als Goldstandard bei der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Migräne anerkannt ist (15). Daher ist das Vorgehen des pU, verschiedene Instrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranzuziehen, durchaus akzeptabel. Für die Endpunkte körperliche Funktion (MPFID), Präsentismus, Gesamtarbeitsbeeinträchtigung und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-Headache) zieht das IQWiG beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g heran, um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen. Wenn das 95 % Konfidenzintervall (CI) der SMD dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich aus Sicht des IQWiG nicht ableiten, dass die Effekte jeweils relevant sind. Grundsätzlich ist die Frage, ob ein beobachteter Effekt klinisch	
--	--	--

	relevant ist, keine statistische Frage, sondern eine Frage, die aus dem klinischen Kontext heraus zu bewerten ist. Dies macht die Bewertung der Relevanz allgemein schwierig und in gewissem Umfang willkürlich. Die IQWiG-Bewertung der Effektstärken, die für einige der verwendeten Skalen keine klinisch relevanten Größenordnungen erreichten, ist aus Sicht der AkdÄ angemessen. Auch in den Zulassungsstudien waren die Effektstärken von Erenumab eher gering und lagen im Bereich bisheriger Migräneprophylaktika. Das Vorgehen des IQWiG, die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse in den Endpunkten körperliche Funktion (MPFID) und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache) zu prüfen, ist daher aus Sicht der AkdÄ formal gerechtfertigt. In der Gesamtschau der gleichgerichteten Ergebnisse in allen Zulassungsstudien und der hier beurteilten LIBERTY-Studie ändert das Resultat dieser Prüfung aber nicht die Einstufung des Zusatznutzens. Einschränkend ist auch zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquoten zu den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unterschiedlich und z. T. sehr niedrig waren. Das IQWiG weist daher zurecht darauf hin, dass die Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung bei diesen Endpunkten berücksichtigt wurden, niedriger ist als die Anzahl aller eingeschlossenen Patienten, sodass die Werte bei Studienbeginn auf anderen Patientenzahlen basieren können. Ob der Zusatznutzen im Verlauf einer langjährigen Behandlung erhalten bleibt, ist aktuell ungewiss. Insbesondere die klinische Relevanz der Anti-Erenumab-Antikörper, die 5,6 % der Patienten der STRIVE-Studie entwickelten, die bei einem Patienten sogar neutralisierend waren, ist noch unklar (16).	
--	--	--

Dossier pU
Modul 4A
S. 160–
171;

IQWiG
Dossier-
bewertung
S. 26, 30–
31

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	Erenumab + BSC N = 86	Placebo + BSC N = 104	Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert
UE	52 (60,5)	61 (58,7)	1,03 (0,81–1,30) 0,800
SUE	2 (2,3)	1 (1,0)	2,42 (0,22–26,22) 0,592 ^a
Abbruch wegen UE	0 (0)	2 (1,9)	– ^b ; p = 0,228 ^a

a: eigene Berechnung des IQWiG; b: keine Darstellung von Effektschätzung und CI, da nicht informativ

BSC: Best Supportive Care; CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mind. 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse

Bewertung der AkdÄ

Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Erenumab und den möglichen Schaden allein anhand der LIBERTY-Studie. Erenumab zeigt in der LIBERTY-Studie, wie auch schon in den Zulassungsstudien (16;18), ein günstiges Nebenwirkungsprofil, das sich kaum von Placebo unterscheidet. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nebenwirkungen wie Sedierung, Gewichtszunahme, kognitive Einschränkung und Depression, die für andere migräneprophylaktische Medikationen beschrieben sind, scheinen nicht vorzukommen.

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, Topiramat, 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.

[...]

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

	Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit sind die im Dossier berücksichtigten Daten nicht ausreichend. Hier wäre ein Gesamtüberblick, basierend auf allen bisher mit Erenumab durchgeführten Studien, hilfreich. Insbesondere weil ein theoretisches Risiko speziell für Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko besteht, da für CGRP eine vasodilatatorische bzw. kontraktionshemmende Wirkung beschrieben wurde. Erenumab wirkt als CGRP-Antagonist potenziell vasokonstriktorisch. Damit verbundene mögliche Gefahren können naturgemäß erst nach längerer und breiterer Anwendung identifiziert werden, zumal in allen bisherigen Studien ältere und kardial vorbelastete Patienten weitgehend ausgeschlossen wurden (20;21). In den Zulassungsunterlagen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA sind zwei Todesfälle unter Erenumab beschrieben, bei denen ein Zusammenhang mit der Medikation nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (22). In einer Interimsanalyse zu einer offenen noch laufenden Studie mit 383 Patienten mit EM, die ein Jahr lang mit 70 mg Erenumab behandelt wurden, werden zwei kardiovaskuläre Todesfälle berichtet. Vor Studieneinschluss nahmen die Patienten an einer doppelblinden Phase-II-Studie teil und bekamen Erenumab (7 mg, 21 mg oder 70 mg) oder Placebo alle vier Wochen für zwölf Wochen. Bei beiden verstorbenen Patienten wurden vorbestehende Grunderkrankungen (wie z. B. Atherosklerose, Bluthochdruck, Übergewicht) als Ursache angesehen. Die Studie reicht in ihrem Umfang und ihrer Dauer nicht aus, um die genannten Risiken in der Langzeitbehandlung mit Erenumab auszuschließen (23). Die Studie soll über fünf Jahre laufen und ist von der EMA im Risk Management Plan zu Erenumab als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme – neben dem Spontanmeldesystem für Nebenwirkungen – zur Evaluation der Langzeitsicherheit vorgesehen (24). Im Risk Management Plan zu Erenumab wurde zudem die Überwachung potenzieller kardiovaskulärer Risiken im Rahmen der	
--	--	--

	Spontanmeldesysteme für Nebenwirkungen sowie in einer nichtinterventionellen Studie (NIS) zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Arzneimittel-Anwendungsmustern bei Migränepatienten, die mit prophylaktischen Medikamenten behandelt werden, beauftragt. Die NIS soll anhand der Daten aus den sog. Nordic Registries (Registern aus Dänemark, Norwegen, Schweden und Finnland) erfolgen und auch Daten zur Anwendung von Erenumab in der Schwangerschaft liefern (24). Da CGRP nicht nur ein Vasodilatator ist, sondern auch die Neovaskularisation und die Lymphangiogenese fördert, kann die langfristige CGRP-Blockierung möglicherweise auch die Erholung von Ischämien sowie die Heilung von Wunden und Ulzera behindern (25). Migräne betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter, daher verdienen die teratogenen Risiken besondere Beachtung. CGRP scheint in der Schwangerschaft für die Entwicklung und Anpassung der Gefäßsysteme im Uterus, in der Plazenta und im Fötus eine besondere Rolle zu spielen (26). Im Rattenversuch führte die Gabe eines CGRP-Antagonisten in der Schwangerschaft dosisabhängig zu einem erhöhten Blutdruck, zu geringerem Plazenta- und Geburtsgewicht und zu einer erhöhten fetalen Mortalität (27). Daher kann auch der mögliche Schaden durch Erenumab nicht abschließend beurteilt werden, solange keine umfangreichen Registerdaten über Schwangerschaftsverläufe unter Erenumab-Therapie vorliegen. Hierzu sollten aus Sicht der AkdÄ auch auf nationaler Ebene – neben den Meldungen über das Spontanmeldesystem – weitere aktive Maßnahmen ergriffen werden.	
	<u>Klinische Aspekte</u> Der CGRP-Rezeptor-Antagonist Erenumab stellt ein neues Wirkprinzip dar, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Trotzdem ist seine prophylaktische Wirksamkeit lediglich als moderat einzustufen,	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol,</u>

ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat, die Wirksamkeit von Erenumab im Vergleich zu Placebo ziemlich hoch erscheinen lassen, betrug die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,0 und 2,1 Tage bei EM und CM in den Zulassungsstudien. Damit ist der „Gewinn“ für die Patienten überschaubar, wenn man den Placebo-Effekt berücksichtigt: Nur jeder sechste Patient hat durch Erenumab mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat. Die Einschätzung des IQWiG, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, beruht auf standardisierten Verfahren zur Beurteilung. Für Erenumab beträgt die Number Needed to Treat (NNT) 6, um mehr als 50 % weniger Tage mit Migräne zu haben. Aus klinischer Sicht entspricht dies einer moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens und würde streng formal definitionsgemäß einem geringen Zusatznutzen entsprechen. Zu berücksichtigen ist, dass mit der LIBERTY-Studie jedoch anhand relevanter Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikant belegt wird, dass Patienten, bei denen zwei bis vier vorangehende Behandlungen versagt haben oder zumindest nicht geeignet waren, von diesem neuen Wirkprinzip profitieren können. Nach derzeitiger Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen (Topiramat, Betablocker, Amitriptylin) darzustellen. Ebenso ist die monatliche Applikation als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen dadurch nicht belegt. Die vom pU geplante Head-to-Head-Studie zum direkten Vergleich von Erenumab mit Topiramat wird hier weitere Information liefern.	<u>Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor. [...]
---	--

	Positiv zu werten ist die Tatsache, dass sich die Wirksamkeit von Erenumab, sofern vorhanden, innerhalb des ersten oder zweiten Behandlungszyklus manifestiert, sodass bei Unwirksamkeit die weitere Behandlung frühzeitig abgesetzt werden kann (28). Einschränkend ist anzumerken, dass allein anhand der LIBERTY-Studie Langzeitschäden, etwa solche, die durch die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP bedingt sein könnten, nicht endgültig auszuschließen sind. Weitere Limitationen von untergeordneter Relevanz für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens sind die Nichtberücksichtigung von Patienten mit CM und die Evaluation ausschließlich der höheren zugelassenen Dosis von 140 mg alle vier Wochen.	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Erenumab ist der erste monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das migräneauslösende Neuropeptid CGRP richtet. Im Vergleich zu Placebo erreicht Erenumab in Kombination mit BSC bei statistisch signifikant mehr Patienten eine Reduktion der Migränetage pro Monat um ≥ 50 %. UE sowie SUE treten dabei unter Erenumab nicht signifikant häufiger als unter Placebo auf. Der langfristige Nutzen und Schaden einer CGRP-Blockierung durch Erenumab kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewertet werden. Daher sollte aus Sicht der AkdÄ nach einer entsprechenden Befristung durch den G-BA eine erneute Nutzenbewertung vorgenommen werden. So können Daten aus längeren Studien (mit mindestens zwölf Monaten Studiendauer) sowie Daten zu den Fragestellungen 1 und 2 vorgelegt werden. Dies wird auch dazu beitragen, die aktuelle Wissenslücke zum Stellenwert von Erenumab gegenüber herkömmlichen Migräneprophylaktika zu schließen. Um das Schadenspotenzial besser abschätzen zu können, sollten außerdem Registerdaten zu kardiovaskulären Nebenwirkungen und Schwangerschaftsverläufen unter Erenumab vorgelegt werden, die	<u>Gesamtbewertung</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, 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

	durch Daten aus den Spontanmeldesystemen ergänzt werden. Erenumab bietet gegenüber den verfügbaren Alternativen zur Migräneprophylaxe einen vergleichbaren Effekt. Ein Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen scheint die bessere Verträglichkeit zu sein. Ein weiterer Vorteil könnte die vierwöchentliche Applikation sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. Es gibt keinen direkten Vergleich der beiden verfügbaren Dosierungen, dieser ist aber wünschenswert, um festzustellen, welche Patienten von der höheren Dosierung profitieren. Dies ist patientenrelevant und – auch unter ökonomischen Gesichtspunkten – unbedingt zu fordern. In der Zusammenschau dieser Aspekte erscheint aus Sicht der AkdÄ die Beurteilung des Zusatznutzens durch das IQWiG – Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3, also für 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 oder Clostridium botulinum Toxin Typ A – unter der Voraussetzung einer Befristung zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit als angemessen.	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, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht für Erenumab in der Indikation Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fragestellung 3. Der Zusatznutzen von Erenumab ist für Fragestellungen 1 und 2 nicht belegt. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses.	a) <u>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</u> 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) <u>Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, 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) <u>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</u>
--	--	--

		<u>diese nicht vertragen</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor. [...]
--	--	---

Literaturverzeichnis

1. Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
4. Acis Arzneimittel GmbH: Fachinformation "Flunarizin acis® 5 mg/10 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2018.
5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topiramat®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.
6. Allergan Pharmaceuticals Ireland: Fachinformation "Botox® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Oktober 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Berlin, 13. Juli 2018.
8. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al.: Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553-622.
9. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen". Stand: August 2018.
10. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-19.
11. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.
12. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M 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: 2280-2287.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M 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 (Supplement). *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.
14. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. Stand: London 24. Januar 2007.
15. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW et al.: Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815-832.
16. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
17. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.

18. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-434.
19. Cho SJ, Song TJ, Chu MK: Outcome of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 2.
20. Deen M, Correnti E, Kamm K et al.: Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* 2017; 18: 96.
21. Kee Z, Kodji X, Brain SD: The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Front Physiol* 2018; 9: 1249.
22. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Risk Assessment and risk mitigation review(s) - Application number 761077Orig1s000. 17. Mai 2018.
23. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ et al.: Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237-1243.
24. European Medicines Agency (EMA): Aimovig® - Elicizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000, EMA/88475/2018. London, 31. Mai 2018.
25. Majima M, Ito Y, Hosono K, Amano H: CGRP/CGRP receptor antibodies: potential adverse effects due to blockade of neovascularization? *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 11-21.
26. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS et al.: Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 263-269.
27. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C: Infusion of pregnant rats with calcitonin gene-related peptide (CGRP)(8-37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. *Biol Reprod* 2002; 67: 624-629.
28. Schwedt T, Reuter U, Tepper S et al.: Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018; 19: 92.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Datum	18.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab
Stellungnahme von	Arbeitskreis Schmerz in der DGN im Namen der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Geschäftsstelle Reinhardtstr. 27 C, D-10117 Berlin) Prof. A. Straube (München) und Prof. G. Wasner (Kiel)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Erenumab (Bericht Nr. 717)

Die Stellungnahme wird federführend durch den Arbeitskreis Schmerz in der DGN im Namen der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Geschäftsstelle Reinhardtstr. 27 C, D-10117 Berlin) erstellt. Federführend waren Prof. A. Straube (München) und Prof. G. Wasner (Kiel).

Die Versorgung von Kopfschmerzpatienten, besonders von Patienten mit einer Migräne, fällt insbesondere in das Fachgebiet der Neurologie. Die DGN begrüßt daher die Entwicklung neuer, innovativer Therapieansätze, wie es die jetzt eingeführten bzw. vor der Einführung stehenden CGRP-Antikörper bzw. CGRP-Rezeptor-Antikörper darstellen, die die Versorgung gerade von Schwerbetroffenen verbessern vermag.

Der Arbeitskreis schließt sich der Bewertung des IQWiGs an, das für die Gruppe der mehrfach erfolglos vorbehandelten Patienten mit einer Migräne mit mehr als 4 Migränetage pro Monat einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab sieht. Diese Bewertung wurde auf dem Boden der Analyse der Phase 3 RCT-Studie Liberty getroffen. Bezüglich der im Dossier aufgerufenen Frage nach der Einordnung des HIT-6 Test als Messwert für die durch Kopfschmerzen bedingte Beeinträchtigung der Patienten, ist auf den breiten Einsatz dieses Tests, z.B. wurde er auch in den Phase 3-Studien zu OnabotulinumtoxinA in der Prophylaxe der chronischen Migräne (Aurora et al. 2010, Diener et al. 2010) zur Evaluierung der Kopfschmerz-bedingten Beeinträchtigung herangezogen und gilt allgemein als besser geeignet als der früher am häufigsten verwandte MIDAS-Score. Neben der vergleichbaren Methodik der Studien PREEMPT I und II sowie Liberty ist auch auf die vergleichbare demographische Zusammensetzung der Studienpopulationen bezüglich Alter und Geschlecht hingewiesen, so dass aus Sicht des Arbeitskreises Schmerz der DGN von einer auf deutsche Verhältnisse übertragbares Kollektiv ausgegangen werden kann.

In der Bewertung dieser neuen Antikörper-basierten Therapien in der Prophylaxe der Migräne ist unbedingt zu berücksichtigen, dass Kopfschmerzen und besonders die Migräne für viele Betroffene eine wesentliche Beeinträchtigung darstellt. Die Migräne aber in der öffentlichen Meinung eher eine untergeordnete Rolle spielt. Diese Bewertung sollte auf dem Boden der in den letzten Jahren erhobenen Daten überdacht werden.

Die epidemiologischen Studien zeigen, dass global ca. 11% der Bevölkerung an eine Migräne und 3% einen chronischen täglichen Kopfschmerz berichten (Stovner et al. 2007). Für Deutschland findet man eine 12-Monats-Prävalenz für Kopfschmerzen allgemein von ca. 60% (Straube et al. 2013), und für Migräne (Migräne und wahrscheinliche Migräne) von 11,15% (Paffenrath et al. 2008). Bei Schulkindern im Alter von 12-15 Jahre berichten 69,4% über gelegentliche Kopfschmerzen, 4,4% über häufige Kopfschmerzen und bei 6,9% kann eine Migräne diagnostiziert werden (Fendrich et al. 2007). Die Mehrzahl (95%) der Migräne-Patienten haben ≤ 6 Kopfschmerztage pro Monat (Straube et al. 2010). Je nach benutzten Definition der chronischen Migräne haben zwischen 0,4% und 2,0% Migräne-bedingte Kopfschmerzen regelmäßig an mehr als 15 Tagen im Monat (Katsarava et al. 2010). Die Anzahl der Kopfschmerztage korreliert dabei mit verschiedenen Dimensionen der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem SF12 und dem Marburger Fragebogen zum Wohlbefinden) und auch psychischen Dimensionen wie Angst und Depressivität (gemessen mit dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Score)) (Ruscheweyh et al. 2013). Die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage korreliert darüber hinaus auch mit der Beeinträchtigung durch die Kopfschmerzen (gemessen im HIT 6 Score) mit signifikant häufigerer starker Beeinträchtigung bei Patienten mit einer chronischen Migräne (Buse et al. 2011). Letztlich übersetzt sich dieser Zusammenhang auch in eine veränderte Ko-Morbidität von Patienten mit häufigen Migräneattacken verglichen zu Patienten mit einer niedrigen Attackenfrequenz. Patienten mit einer chronischen Migräne

haben signifikant häufiger eine Depression, Angsterkrankung, Schmerzen an anderen Lokalisationen, erhöhten Blutdruck, zerebro-vaskuläre Ereignisse und Asthma bronchiale (Buse et al. 2010).

Letztlich erklären diese epidemiologischen Zahlen und Zusammenhänge, warum die Migräne in den westlichen Industrienationen nach den Berechnungen der „Global Burden of Disease Study 2015 (Lancet Neurol. 2017) noch vor dem Schlaganfall zu der neurologischen Erkrankung mit der höchsten Anzahl von Jahren mit Beeinträchtigung (DALYs: global disability adjusted life-years) zählt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Migräne in der Regel sich schon im frühen Erwachsenenalter manifestiert und häufig bis in das höhere Alter anhält. Neben dieser Beeinträchtigung gemessen in DALYs gibt es auch einen messbaren Einfluss der Migräne auf die Arbeitsproduktivität wie es in einer amerikanischen Studie nachgewiesen wurde. Dabei wurde für Patienten mit einer chronischen Migräne eine reduzierte Produktivität an ca. 6 Wochen und eine Abwesenheit von etwas mehr als 14 Tagen pro Jahr festgestellt (Munakata et al. 2009).

Vor diesem Hintergrund einer häufigen, in ihren Konsequenzen zum Teil unterschätzten Erkrankung ist eine Erweiterung der therapeutischen Optionen zu begrüßen und die Erarbeitung weiterreichender Konzepte mit Integration auch von Psychoedukation, medizinischer Sporttherapie und Pharmakotherapie auch unter Einschluss von e-Health wünschenswert.

Ergebnis nach Prüfung

Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, 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/

Ergebnis nach Prüfung

Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, 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.

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. [...]

Epidemiologie/Patientenzahlen

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 Patientenpopulation 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 Zuwachsrates für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.

Literatur

Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):793-803

Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):428-32.

Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, Lipton R. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012 Jan;52(1):3-17.

Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804-14.

Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, Evers S, May A, Berger K, Hoffmann W. Headache prevalence among adolescents--the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):347-54.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877-897.

Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P, Turkel C, Lipton RB, Diener HC. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(5):520-9.

Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MF, Tierce J, Reed M, Lipton RB. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009 Apr;49(4):498-508.

Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S, Straube A, Hoffmann W, Berger K. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*. 2009 Jan;29(1):48-57.

Ruscheweyh R, Müller M, Blum B, Straube A. Correlation of headache frequency and psychosocial impairment in migraine: a cross-sectional study. *Headache*. 2014 May;54(5):861-71.

Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210. Review

Straube A, Aicher B, Förderreuther S, Eggert T, Köppel J, Möller S, Schneider R, Haag G. Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from 1995-2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. *J Headache Pain*. 2013 Feb 14;14:11.

Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, Vennemann M, Berger K. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):207-13.

5.4 Stellungnahme Dr. Gendolla / Professor Evers

Datum	14.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	Diese Stellungnahme erfolgt von Frau Dr. med. Astrid Gendolla, Fachärztin für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie, Vizepräsidenten der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) und von Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers, Facharzt für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie, als Generalsekretär der International Headache Society (IHS), als Chair des Headache Panels der European Academy of Neurology (EAN) sowie als klinisch und wissenschaftlich tätiger Neurologe (Affiliationen: Medizinische Fakultät der Universität Münster und Krankenhaus Lindenbrunn in Coppenbrügge) mit einem Schwerpunkt im Bereich der Kopfschmerzerkrankungen. Die Fachgesellschaften DGS und IHS sind über diese Stellungnahme informiert und unterstützen deren Inhalte und Intentionen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Allgemeine Stellungnahme</u> Der IQWiG-Bericht Nr. 717 zu Erenumab bei Migräne (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht zu begrüßen. Er bestätigt einen beträchtlichen Zusatznutzen der neuen Substanz Erenumab in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Migräne, die auf die bisher zugelassenen Medikamente zur prophylaktischen Behandlung der Migräne nicht angesprochen oder diese nicht toleriert haben. Dieser Zusatznutzen wird belegt durch die Daten der sog. LIBERTY Studie (1), die in ihrem primären Endpunkt (d.h. Responderrate von 50% Besserung an Migränetagen pro Monat nach drei Monaten) einen signifikanten Unterschied zu Placebo für die Dosis 140 mg Erenumab zeigen konnte. Hier ist dem Bericht des IQWiG nur zuzustimmen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<u>Migräne als sozialmedizinisches Problem</u> Die Bedeutung dieses Zusatznutzens liegt insbesondere darin, dass es bei den am schwersten betroffenen Patientinnen und Patienten mit Migräne bislang keine weitere Therapieoption gibt, wenn die zugelassenen Standardsubstanzen nicht wirksam gewesen sind. Dies ist nach unserer Erfahrung bei bis zu 10% aller von Migräne Betroffenen der Fall. Migräne selbst ist eine hoch prävalente (bevölkerungsbezogene Lebenszeitprävalenz mindestens 15%) Erkrankung. Die WHO geht davon aus, dass die drei häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt weltweit der	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss und die tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spannungskopfschmerz (ca. 1,5 Mrd.), Migräne (958,8 Mio.) und der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (58,5 Mio.) sind (2,3). Zusammengefasst tragen diese drei Erkrankungen mit ungefähr 17% zu der weltweiten Behinderung aufgrund von neurologischen Erkrankungen bei, die Migräne ist dabei die am zweitstärksten behindernde neurologische Erkrankung überhaupt (2). Dies bedeutet, dass es aus klinisch-individueller, aber auch aus gesellschaftlicher Sicht einen hohen Bedarf an neuen wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne, insbesondere in der Prophylaxe, gibt. Es ist zu begrüßen, dass der IQWiG-Bericht mit dieser Einschätzung in Übereinstimmung steht. Auch die Kosten der Migräne sind aus sozialmedizinischer Sicht zu berücksichtigen. Dabei ergibt sich eine große Diskrepanz zwischen direkten und indirekten Kosten der Migräne. Jüngsten Berechnungen zufolge kostet Migräne in Europa pro Jahr 111 Mrd. € insgesamt und pro Person und Jahr 1.222,- € mit 93% indirekten Kosten (4). Insofern ist es auch aus volkswirtschaftlicher Sicht sinnvoll, die Migränebehandlung derart zu verbessern, dass weniger Fehltage und eine verbesserte Produktivität resultieren.	
<u>Methodische Anmerkungen</u> Es ist ferner zu begrüßen, dass den neuen (und damit notwendigerweise auch teureren) Substanzen in erster Linie bei den Betroffenen ein Zusatznutzen bescheinigt wird, die auch in besonderem Maße eine neue Therapie benötigen und von der auch profitieren. Dies wurde durch eine Reduzierung der monatlichen Migränetage (hier: Responder mit wenigstens 50% Reduzierung der Migränetage pro	a) <u>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</u> Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Monat durch Erenumab) bei den Patientinnen und Patienten gezeigt, die auf die zugelassenen Medikamente nicht angesprochen oder diese nicht toleriert haben und für die nur noch Best Supportive Care (BSC) zur Verfügung stand. Der primäre Zielparameter entspricht auch den Empfehlungen der IHS zur Durchführung solcher Studien; es ist ohnehin zu begrüßen, dass die LIBERTY-Studie in Übereinstimmung mit den von der IHS entwickelten Leitlinien für Studien zur prophylaktischen Behandlung der Migräne durchgeführt worden ist (5,6). Es wird weiterhin begrüßt, dass in dem IQWiG-Bericht die Dosis von 140 mg Erenumab als diejenige Dosis akzeptiert wurde, die den Betroffenen am besten hilft. Es besteht im Rahmen der Zulassung die Möglichkeit, 70 mg oder 140 mg Erenumab zu geben. Diese Therapiefreiheit ist im ärztlichen Alltag sinnvoll und würde durch den IQWiG-Bericht auch nicht eingeschränkt.	Propranolol, Flunarizin, Topiramat, 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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, Amitryptilin, 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, Amitryptilin) 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

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	Anmerkung: <u>Zum Konzept der Lebensqualität</u> Der IQWiG-Bericht ordnet die in der LIBERTY-Studie nachgewiesene Verbesserung des HIT-6-Scores (hier: Responder mit einer Verbesserung um wenigstens 5 Punkte) der Verbesserung der Morbidität und nicht der Lebensqualität der Erkrankung Migräne zu. Der HIT-6-Fragebogen ermittelt die Beeinträchtigung im Alltag durch Migräne anhand der Tage mit verminderter Funktionalität. Während aus methodischer Sicht dem Vorgehen des IQWiG zuzustimmen ist, muss aus klinischer Sicht jedoch angemerkt werden, dass der HIT-6-Fragebogen zwar formal „impact“ (d.h. eine Beeinträchtigung durch Migräne) misst, dass dies aber in den Leitlinien der IHS analog zur Lebensqualität bei Migräne gesehen wird (6). So empfehlen die Leitlinien der IHS für die Durchführung einer klinischen Studie über Migräne, die mit der FDA und der EMA abgestimmt worden sind, verschiedene Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Migräne in einem gemeinsamen Kapitel. Zu diesen empfohlenen Instrumenten gehören der HIT-6-Fragebogen, der MIDAS-Fragebogen, der HDI (deutsch FBI), der MSQv2.1 und der EQ-5D. Eine Unterscheidung dieser Instrumente kann eher hinsichtlich ihrer Anwendung (z.B. abgedeckter Zeitraum, Umfang, Messgröße) als hinsichtlich des formalen Konzepts der	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i> 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

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität gemacht werden. Bei Migräne als paroxysmaler Erkrankung resultiert die krankheitsbezogene Lebensqualität in erster Linie aus der Zahl der Tage, in denen die Betroffenen funktionell beeinträchtigt sind. Insofern spiegelt der HIT-6-Fragebogen in erster Linie das Ausmaß der Beeinträchtigung von Lebensqualität wider, zumal er auch änderungssensitiv ist. Somit kann unserer Einschätzung nach auf Grundlage der Verbesserung des HIT-6-Scores durchaus ein Zusatznutzen von Erenumab auch in Bezug auf die Lebensqualität konstatiert werden. Andere Messinstrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Migräne liegen nicht vor. Zwar gibt es den MSQv2.1-Fragebogen, dieser ist aber auf Deutsch nicht wissenschaftlich validiert. Die standardisierten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie z.B. der SF-12/36 sind dagegen nicht geeignet, die Lebensqualität bei Migräne mit hinreichender Veränderungssensitivität zu messen, da sie vor allem anhaltende körperliche und psychische Befindlichkeiten messen und diese bei Migräne zwischen den Attacken nicht hinreichend beeinträchtigt sind, um Veränderungen durch eine Therapie zu erfassen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verbesserung des HIT-6-Scores um wenigstens 5 Punkte wird	≥ 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. [...]

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Verbesserung der Lebensqualität zugeordnet.	
S. 3	Anmerkung: <u>Stellenwert von Valproinsäure</u> Der IQWiG-Bericht schließt Valproinsäure in die Vortherapien mit ein, die ausprobiert werden müssen, bevor ein Patient zur Gruppe derjenigen gehört, für die ein Zusatznutzen von Erenumab belegt ist. Dabei muss Valproinsäure als letzte Substanz aller Prophylaktika gegeben werden, da keine formale Zulassung der Substanz für die Migräneprophylaxe vorliegt, sondern nur eine Erstattungsfähigkeit im off-label-Gebrauch. Hierzu ist anzumerken, dass der Einsatz von Valproinsäure außerhalb klar definierter epileptischer Krankheitsbilder zunehmend in Frage gestellt wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der nachgewiesenen Embryotoxizität. So hat es erst am 09.11.2018 einen ausführlichen, sehr einschränkenden Rote-Hand-Brief zu Valproinsäure gegeben, der die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter fast völlig unmöglich macht. In Bezug auf Migräne kann zwar von einer hinreichenden Evidenz für die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe ausgegangen werden, aber auch hier müssen die o.g. Einschränkungen gesehen werden, zumal der weit überwiegende Anteil der Betroffenen aus Frauen im gebärfähigen Alter besteht.	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. 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

Stellungnehmer: Dr. Gendolla/ Prof. Evers

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesem Grund läuft derzeit auch ein Verfahren zum Widerruf des off-label-Gebrauchs von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe. Sollte dieses Verfahren wider Erwarten <u>nicht</u> zum Widerruf führen, so würde es dennoch einen unverhältnismäßigen und medizinisch nicht zu begründenden Aufwand bedeuten, alle Betroffenen mit Migräne an wenigstens 4 Tagen pro Monaten nach Versagen der zugelassenen Substanzen auch noch auf Valproinsäure einzustellen (oder Kontraindikationen zu begründen), bevor Erenumab im Rahmen der GKV verordnet werden darf. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ein Therapieversuch mit Valproinsäure wird nicht als Voraussetzung für die Verordnung von Erenumab gefordert.	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.

Literaturverzeichnis

- 1) Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. 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: 2280-2287
- 2) Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16: 877-897
- 3) World Health Organization. Global Health Estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva, 2016. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html. Accessed February 28, 2018.
- 4) Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lanteri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, André C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012; 19: 703-711
- 5) Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, Hansen JM, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, Planck S, Schwedt T; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32: 6-38
- 6) Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815-832

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GbmH

Datum	20.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig® G-BA Verfahren 2018-11-01-D-407 IQWiG - Berichte – Nr. 717, Auftrag A18-71, Version 1.0, Stand 30.01.2019
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.02.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Erenumab/Aimovig®. Der Wirkstoff wurde für die Indikation Migräne bewertet. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass 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 gibt [1]. Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Galcanezumab (Emgality®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Erenumab/Aimovig®.	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Das IQWiG diskutiert auf den Seiten 19 und 20 der Dossierbewertung die Beziehung zwischen episodischer und chronischer Migräne im Zusammenhang mit der vom pU vorgelegten Studie LIBERTY. In diesem Kontext führt das IQWiG an, dass sich die beiden Formen der Erkrankung in der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat unterscheiden. Hierbei ist die chronische Migräne nach ICHD-3 als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen im Monat über mehr als 3 Monate definiert, wobei die Kopfschmerzen an mehr als 8 Tagen die Kriterien für eine Migräne erfüllen müssen. In der Dossierbewertung wird angemerkt, dass der pU in die LIBERTY Studie zwar gemäß der oben genannten Definition nur Patienten und Patientinnen mit episodischer Migräne eingeschlossen hat, diese jedoch zu Studienbeginn im Mittel 9,1 Migränetage pro Monat hatten. Das IQWiG zieht daraus den Schluss, dass sich die Studienpopulation im Übergangsbereich zur	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. [...] 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Definition der chronischen Migräne nach ICHD-3 befinde. Da zudem die Subgruppenanalysen nach Migränetagen pro Monat (4 bis 7 gegenüber 8 bis 14) der LIBERTY Studie keine statistisch signifikante Interaktion zeigten, bilanziert das IQWiG, dass eine Einschränkung des Zusatznutzens auf Patienten mit episodischer Migräne nicht valide sei [1]. Aus Sicht von Lilly ist diese Diskussion der Wechselbeziehung zwischen episodischer und chronischer Migräne und der Relevanz für das vorliegende Dossier schlüssig und nachvollziehbar.	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. [...]
Auf Seite 47 der Dossierbewertung schließt das IQWiG die Nutzenbewertung des Morbiditätsendpunkts „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ aus. Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunkts damit, dass insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer langen Migränehistorie und häufigen Attacken die Gefahr der Entwicklung von Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch bestehe. Die Reduktion der migränespezifischen Akutmedikation sei somit ein wichtiger Aspekt für diese Patientinnen und Patienten. Das IQWiG argumentiert hingegen, dass Migränetage bereits über den Endpunkt „Migränetage/Monat“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt würden. Diese Operationalisierung umfasse alle Migränetage und durch den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ sei keine darüberhinausgehende Information zu Migränetagen zu erwarten [1]. Lilly teilt im Hinblick auf diesen Endpunkt die Meinung des pU. Wie vom pU angegeben, besteht durch die häufige und längerfristige Anwendung von Schmerzmitteln und Triptanen in der Akuttherapie der Migräne das	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risiko der Entwicklung eines Medikamenten-Übergebrauchs, der schließlich selbst Kopfschmerzen induzieren sowie zu weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann (sogenannter Medikamenten-induzierter Kopfschmerz). Eine Zunahme des Risikos für die Entstehung von Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch wird nach ICHD-3 (Angaben jeweils in Einnahmetagen pro Monat und für die Einnahme über >3 Monate) für Kombinationsanalgetika bei $n \geq 10$, für Monoanalgetika bei $n \geq 15$ und für Triptane bei $n \geq 10$ angenommen [3]. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie der Migräne-Attacke und Prophylaxe der Migräne empfiehlt ebenfalls, die Einnahme von Triptanen zu begrenzen (auf < 10 Kopfschmerztage pro Monat), um eine Entwicklung von Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch zu vermeiden [4]. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Einnahme von Schmerzmitteln mit unerwünschten Ereignissen wie z.B. Magenbeschwerden verbunden sein kann [5-7], ist die Reduktion der Akutmedikation als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, der zusätzliche Informationen über die reine Erfassung der Migränetage pro Monat hinaus liefert.	

Literaturverzeichnis:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 717 (A18-71). 2019. ISSN: 1864-2500. 2019.
2. Eli Lilly Nederland B.V.. Fachinformation. Emgality 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand November 2018.
3. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version) [online].
4. Diener H. C.; Gaul C.; Kropp P. et al.. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Entwicklungsstufe: S1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (Hrsg.). 2018
5. Bayer Vital GmbH. Fachinformation ASPIRIN® MIGRÄNE. (Stand: Januar 2015). 2015.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ Filmtabletten. (Stand: Dezember 2017). 2017.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten. (Stand: Oktober 2017). 2017.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme der TEVA GmbH

Datum	20. Februar 2019
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.02.19 die Dossierbewertung des IQWiG für Erenumab (Aimovig®) (IQWiG-Bericht Nr. 717) veröffentlicht. Die finale Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die abschließende Bestimmung des Zusatznutzens wird für Anfang Mai erwartet. Erenumab (Aimovig®) ist zugelassen für die Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Es handelt sich wie bei dem im Wirkprinzip vergleichbaren Präparat Fremanezumab (Ajovy®) von TEVA um einen vollständig humanen monoklonalen IgG2-Antikörper, der an den humanen Rezeptor des Neuropeptids CGRP (calcitonin gene-related peptide) bindet. Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt [1] und im Fall von Fremanezumab (Ajovy®) zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Abnahme monatlicher Migränetage führt [2-5]. Die TEVA GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Erenumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar betroffen ist, weil Fremanezumab (Ajovy®) bereits in den USA zur Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten im September 2018 zugelassen ist. Zudem erteilte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) am 31.01.2019 die positive opinion für Fremanezumab (Ajovy®) zur Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	Im Folgenden möchte TEVA Stellung zu dem folgenden Punkt nehmen: • Selektion der Teilpopulation c) <u>Selektion der Teilpopulation c)</u> Die Teilpopulation c) im Erenumab-Nutzendossier umfasst Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Zudem umfasst die Teilpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure. Valproinsäure musste hierbei die zeitlich letzte Therapie vor Studieneinschluss darstellen [1]. Die alleinige Selektion anhand der Migräneprophylaxe Valproinsäure als <u>zeitlich letzte verabreichte Therapie</u> wird von TEVA als kritisch betrachtet. In Deutschland ist Valproinsäure grundsätzlich verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [6]. Insofern ist davon auszugehen, dass für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich sind oder diese	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. [...] 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

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kontraindiziert waren. Dieser Therapieversuch mit Valproat kann aus Sicht von TEVA auch zu einem Zeitpunkt erfolgen, welcher zeitlich vor einem weiteren zusätzlichen Therapieversuch mit anderen Substanzen liegt, weil sich zum Beispiel die Verträglichkeitsbeurteilung geändert hat. Deshalb entfällt die Komponente der <u>zeitlich letzten</u> Therapie nach Meinung von TEVA. Eine Therapie mit Valproat wird zu jedem Zeitpunkt von einem behandelnden Arzt nur dann durchgeführt, wenn andere Therapien in der jeweiligen Therapiesituation nicht mehr angewendet werden können. Um eine solche Therapiesituation zu beschreiben, kann zum Beispiel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zitiert werden, welches in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ anführt, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen für Kinder im Mutterleib generell streng abzuwägen ist. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar ist, diskutiert werden [7]. In Anbetracht dessen, dass ca. 80 % der Migränepatienten weiblich sind [8], ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen – unabhängig vom Zeitpunkt der Anwendung. Generell stimmt Teva der Selektion der Patientenpopulation c) über	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

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Gabe von Valproinsäure zu, da diese Therapie für die Migräneprophylaxe im Rahmen einer fachinformationsgemäßen Verordnung erst zum Einsatz kommen darf, „wenn alle anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich oder kontraindiziert waren“ [1]. Somit ist Valproinsäure in diesem Zusammenhang als ‚last-line‘ Therapie zu betrachten. Der Zeitpunkt der Gabe sollte für die Selektion der Teilpopulation c) jedoch irrelevant sein. Vorgeschlagene Änderung: Die Teilpopulation c) umfasst Patientinnen und Patienten, die Valproinsäure eingenommen haben.	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.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019. *Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-71* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/411/>.
2. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2017. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*, 377, 2113-22.
3. Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319, 1999-2008.
4. Lipton, R. B., Gandhi, S. K., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Ma, Y. & Aycardi, E. The impact of fremanezumab on migraine-specific health-related quality of life and overall health status in chronic migraine. *JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN*, 2017. SPRINGER-VERLAG ITALIA SRL VIA DECEMBRIO, 28, MILAN, 20137, ITALY.
5. Gandhi, S. K., Lipton, R. B., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. The Impact of Fremanezumab on Migraine-Specific Health-Related Quality of Life and Overall Health Status in Chronic Migraine (P4. 117). AAN Enterprises.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/>.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019. *LEITFADEN FÜR MEDIZINISCHE FACHKRÄFTE, Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-valproat.html>.
8. Vetvik, K. G. & MacGregor, E. A. 2017. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet. Neurology*, 16, 76-87.

5.7 Stellungnahme der ratiopharm GmbH

Datum	20. Februar 2019
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str.3 89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.02.19 die Dossierbewertung des IQWiG für Erenumab (Aimovig®) (IQWiG-Bericht Nr. 717) veröffentlicht. Die finale Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die abschließende Bestimmung des Zusatznutzens wird für Anfang Mai erwartet. Im Rahmen des Beratungsgespräch zu Erenumab (Aimovig®) nennt der Gemeinsame Bundesausschuss die Wirkstoffklassen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Die ratiopharm GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Erenumab (Aimovig®) als pharmazeutischer Unternehmer, der durch die Vermarktung einiger Generika der zVT-Wirkstoffklassen mittelbar betroffen ist.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63/64	Im Folgenden möchte die ratiopharm GmbH Stellung zu dem folgenden Punkt nehmen: • Berechnung der Kosten von Amitriptylin <u>Berechnung der Kosten von Amitriptylin</u> In seiner Bewertung führt das IQWiG folgendes bezüglich der Kosten von Amitriptylin an: <i>„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. Im Gegensatz dazu sind die Filmtabletten mit dieser Wirkstärke zur Migräneprophylaxe zugelassen. Deren Festbetrag liegt etwas höher als der der Retardkapseln“ (IQWiG-Nutzenbewertung Erenumab S. 63)</i> <i>„Laut pU bezieht sich die obere Grenze [der Kosten] 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</i>	Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt. Für den Wirkstoff Amitriptylin besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss und den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: ratiopharm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>ist die obere Grenze vom pU marginal unterschätzt.“ (IQWiG-Nutzenbewertung Erenumab S. 64)</i> Es bestehen zwei Festbeträge (Stufe 1 und Stufe 3) für Amitriptylin. Ratiopharm ist der Meinung, dass der Festbetrag der Stufe 3 hier nicht herangezogen werden kann, da das einzig verfügbare Fertigarzneimittel mit Amitriptylinoxid (Amioxid-neuraxpharm®) der Festbetrags-Stufe 3 nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen ist (Stand Lauer-Taxe 01.02.2019) [1]. Es kann demnach nur der Festbetrag der Stufe 1 berücksichtigt werden, der sich unabhängig von Film- oder Retardtablette ausschließlich am Wirkstoffgehalt und Packungsgröße berechnet [2]. Festbetragsunterschiede sind in der geringeren Wirkstoffmenge einiger Retardtabletten (75 mg Amitriptylinhydrochlorid entsprechen 66,29 mg Amitriptylin) begründet. Vorgeschlagene Änderung: In den Dosierungen 25 mg und 75 mg Amitriptylin ergeben sich folgende Stufe 1-Festbeträge, unabhängig von der Freisetzungs- und Tablettenart, welche als einzig verfügbare Option für diesen Wirkstoff in der Indikation Migräneprophylaxe zur Berechnung der zVT-Kosten herangezogen werden können:	

Stellungnehmer: ratiopharm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezeichnung der Therapie Amitriptylin 25 mg 100 Filmtabletten Amitriptylin 75 mg 100 Filmtabletten	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße) 18,27 € ^a 31,62 € ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € 15,92 € (1,77 € ^b ; 0,58 € ^c) 28,22 € (1,77 € ^b ; 1,63 € ^c)	
	^a Festbetrag ^b Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V ^c Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V			

Literaturverzeichnis

1. neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2015. Fachinformation Amioxid-neuraxpharm®, Stand: Dezember 2015.
2. GKV-Spitzenverband 2019. *Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen, Stand: 01.01.2019* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten/_Linien_20190101_sort_FB-Gruppe.pdf.

5.8 Stellungnahme Professor Reuter / Professor Katsarava

Datum	22.Februar.2019
Stellungnahme zu	Erenumab
Stellungnahme von	<i>Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, Sehr geehrte Damen und Herren, wir möchten uns gerne im Rahmen des Stellungnahme Verfahrens zu „Erenumab zur Prophylaxe der Migräne“ aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht zur Dossier Bewertung des IQWiG äußern. Zunächst begrüßen und unterstützen wir die Haltung des IQWiG die LIBERTY Studie (Reuter et al., 2018) und eine große Subpopulation dieser Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens von Erenumab in der Prophylaxe der Migräne zu nutzen. Die Migräne Patienten in dieser Studienpopulation waren mit mindestens 2 Klassen der derzeit erhältlichen, oralen Substanzen zur Prophylaxe der Migräne in ausreichender Dosis und Dauer frustriert i.e. ohne therapeutischen Erfolg zuvor behandelt und/oder musste diese Medikation wegen Nebenwirkungen vorzeitig absetzen. Die Studie mit 249 Teilnehmern hat den primären und multiple sekundäre, präspezifizierte Endpunkte erfüllt. Daher begrüßen und unterstützen wir die abschließende Bewertung des IQWiG: „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“. Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung. Mit freundlichen Grüßen	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. Uwe Reuter, MBA Prof. Dr. Zaza Katsarava EHF Board Member Präsident der EHF *EHF European Headache Federation	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir teilen nicht die Meinung des IQWiG, dass sich aus den Daten der LIBERTY Studie keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt. In der Tat misst z. B. der HIT -6 (Kosinski et al., 2003) nicht die Lebensqualität direkt, sondern den Grad der Beeinträchtigung der Patienten durch Kopfschmerzen/Migräne. In der LIBERTY Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Erenumab im Vergleich zu Placebo zur Reduktion dieser Beeinträchtigung führte. Wir leiten hieraus ab, dass die Reduktion der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz infolge einer effektiven Behandlung im Umkehrschluss eine Verbesserung der Lebensqualität bedeutet. Wir teilen diese Meinung mit der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS). Die IHS sieht nach ihren Richtlinien zur Durchführung von Studien zur Prophylaxe der (chronischen) Migräne die in LIBERTY eingesetzten Fragebogen HIT-6, MSQ, EQ-5D unter Health Care Outcomes/ Patient reported Outcomes (1.3.2.6) als „Quality of life Messinstrumente“ an. Sie empfiehlt diese zum Einsatz in Migräne Prophylaxe Studien (Tassorelli et al., 2018). Eine Verbesserung in den Scores wird als Verbesserung der Lebensqualität unter den Experten angesehen. Die IHS stellt fest: „Health related Quality of life repräsentiert den netto Effekt einer Erkrankung und den Einfluss der Therapie auf die	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. [...] Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i> 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

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahrnehmung eines Individuums ein sinnvolles und vollfülltest Leben zu leben und kann mit generischen oder spezifischen Fragebögen gemessen werden. Der HIT- 6 ist einer dieser Fragebögen. Jeder dieser Fragebögen erfasst nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physisch, psychisch und sozial), aber jedes einzelne Messinstrument fokussiert auf eine Verbesserung eines Teilaspekts der Lebensqualität. In der Zusammenschau ergab die überwiegende Zahl aller dieser Messinstrumente ein statistisch positives Ergebnis zu Gunsten von Erenumab. Daher sehen wir aufgrund des HIT-6, aber auch unter Berücksichtigung des MPFID und WPAI-Headache, eine Verbesserung der reduzierten Lebensqualität der mit Erenumab behandelten Patienten. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung eines Zusatznutzen für Erenumab für die Verbesserung der „Lebensqualität“	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.

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Wir möchten ebenso darauf hinweisen, dass mit Erenumab eine zugelassene Therapie in der Indikation Prophylaxe der Migräne bei mehr als 4 Migräne Tage/Monat vorliegt. Aus unserer Sicht kann Valproinsäure keine Substanz sein, die vor dem Gebrauch von Erenumab bei Frauen und Mädchen in gebärfähigen Alter <u>vor</u> Erenumab eingesetzt werden sollte, sofern der GBA den Zusatznutzen von Erenumab feststellt. Laut Rote Handbrief vom 9.11.2018 darf Valproat nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Mit Erenumab liegt eine andere effektive und wirksame Behandlung vor. Der GAB hat jüngst festgestellt (Tragende Gründe Seite 3; Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage IV-Therapiehinweis Botulinumtoxin), dass „Im Verhältnis zur möglichen Anwendung von Botulinumtoxin A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne bedeutet dies, dass Valproinsäure <u>nachrangig</u> zu Botulinumtoxin A zu betrachten ist“. Wir erwarten, dass diese Festlegung analog für Erenumab bei indikationsgerechtem Einsatz zur Prophylaxe der Migräne ebenso gilt. Vorgeschlagene Änderung: Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird der Einsatz von Erenumab vor einem Therapieversuch mit	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. [...] 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

Stellungnehmer: Professor Reuter / Professor Katsarava

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Valproinsäure zur Prophylaxe der Migräne empfohlen.	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. [...]

Literaturverzeichnis

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.

Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J.
Lancet. 2018 Nov 24;392(10161):2280-2287

A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S
Qual Life Res. 2003 Dec; 12(8):963-74.

Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Tassorelli C^{1,2}, Diener HC³, Dodick DW⁴, Silberstein SD⁵, Lipton RB⁶, Ashina M⁷, Becker WJ^{8,9}, Ferrari MD¹⁰, Goadsby PJ¹¹, Pozo-Rosich P^{12,13}, Wang SJ¹⁴, International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Cephalalgia. 2018 Apr;38(5):815-832. doi: 10.1177/0333102418758283. Epub 2018 Mar 4.

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-valproat.pdf;jsessionid=41FBD79131C3219FAB37E2559306F3E9.2_cid319?__blob=publicationFile&v=3

5.9 Stellungnahme des vfa

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab (Aimovig®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Erenumab (Aimovig®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Erenumab ist zugelassen zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen: Für (A) unbehandelte Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin fest. Für (B) Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A fest. Für (C) Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, wurde Best-Supportive-Care festgelegt. Die Nutzenbewertung wurde anhand der mit dem G-BA im Vorfeld abgestimmten Studie LIBERTY durchgeführt. Das IQWiG unterteilt seine Bewertung gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Für die Patientengruppen (A) und (B) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hierfür seien	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vom Hersteller keine Daten vorgelegt worden. Für die Patientengruppe (C) sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Einschätzung ergibt sich aus ausschließlich positiven Effekten bei der Reduktion der Migränetage, der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz sowie der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit.	
Vorteile im Endpunkt körperliche Funktion (MPFID) unberücksichtigt / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel Nach Angaben des Herstellers liegt für die Patientengruppe (C) beim Endpunkt MPFID zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab gemäß der Responderanalyse (RR 1,60 [1,03; 2,46] p=0,035) vor. Für die Responderanalyse wurde ein Schwellenwert von ≥ 5 Punkten verwendet. Diese positiven Effekte werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die Responderanalyse als nicht valide erachtet wird. Das IQWiG begründet seine Einschätzung damit, dass die Validierungsstudie zum Responsekriterium von Kawata et al. 2016 eine Abstract-Publikation sei. Statt der Responderanalysen berücksichtigt das IQWiG daher nur die Ergebnisse anhand standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese). Diese Analysen zeigen zwar statistisch signifikanter Vorteile, werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Konfindezzintervalle jeweils knapp außerhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle liegen.	Morbidität [...] <i>Körperliche Funktion (MPFID)</i> Das Patiententagebuch „<i>Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)</i>“ 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kritisch anzumerken ist zunächst, dass die Ablehnung des Responsekriteriums für MPFID im Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) steht, die dieses Kriterium in ihrer Bewertung akzeptiert hat (siehe Assessment Report EMA/CHMP/413393/2018). Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich zudem in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57, A18-68). Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind. Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte	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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt, wie sich dies anhand des der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt. Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten End-punkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkennt-nisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Datum	<< 20.02.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Erenumab / Aimovig® >>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben. Vorgeschlagene Änderung: Anhand der Änderungen im HIT -6 Score wurde in der Studie LIBERTY eine bedeutsame Besserung der Lebensqualität nachgewiesen. BEGRÜNDUNG: Die LIBERTY Studie hat als Instrument für die krankheitsbezogene Lebensqualität den HIT-6 Score herangezogen. Der HIT-6 Score liefert nicht nur eine Bewertung der Schwere der krankheitsbezogenen Beeinträchtigung, sondern auch der krankheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere dann, wenn der Score vor und nach einer Intervention (hier Behandlung mit Erenumab plus BSC vs. BSC) erfasst wird und signifikante Änderungen der abgefragten Items nachgewiesen werden. Die International Headache Society (IHS) hat in 2 Publikationen wissenschaftliche Empfehlungen für die Durchführung kontrollierter Studien zur prophylaktischen Therapie der episodischen und der chronischen Migräne benannt und hierzu auch die geeigneten Instrumente aufgeführt (Tassorelli et al., 2018; Tfelt-Hansen et al., 2012). Der HIT-6 Score wird sowohl für Prophylaxestudien bei	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i> 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

Stellungnehmer: DMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	episodischer wie chronischer Migräne als ein geeignetes Instrument zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität empfohlen. Demgemäß findet der HIT-6 auch in anderen RCTs zur Migräneprophylaxe Anwendung als Messinstrument für Lebensqualität. Beispiele hierfür sind die Studien PREEMPT 1 und PREEMPT 2 (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010), TOP-CHROME (Diener et al., 2007) Der HIT-6 Score erfasst folgende Parameter: - Häufigkeit schwerer Kopfschmerzen, - Häufigkeit, mit der Kopfschmerzen Alltagstätigkeiten im Bereich Hausarbeit, Erwerbstätigkeit, Schule, soziale Aktivitäten einschränken - Häufigkeit der Tage mit dem Wunsch, sich wegen Kopfschmerzen hinzulegen, - Häufigkeit mit der man innerhalb der letzten 4 Wochen wegen der Kopfschmerzen zu müde fühlte, um zu arbeiten oder die üblichen Alltagsaktivitäten zu erledigen, - die Häufigkeit mit der man sich innerhalb der letzten 4 Wochen wegen Kopfschmerzen gereizt fühlte oder alles satt hatte - die Häufigkeit mit der innerhalb der letzten 4 Wochen wegen Kopfschmerzen eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit bei	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.

Stellungnehmer: DMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Arbeit oder bei anderen täglichen Aktivitäten bestand. Alle 6 Items müssen mit einer 5 Punkte Likert Skala bewertet werden (6 = niemals, 8 = selten, 10 = manchmal, 11 = häufig, 13 = immer) Das Präsidium der DMKG schließt sich der oben genannten wissenschaftlichen Einschätzung der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft an und unterstützt einhellig die Bewertung des HIT-6 Score als geeignet für die Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität: Einschränkungen im persönlichen Rollenverhalten durch eine reduzierte körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit, sowie Einschränkungen bei der Teilhabe an Aktivitäten im familiären, beruflichen und gesellschaftlichen Umfeld wirken sich ungünstig auf die Lebensqualität aus. Diese Einschätzung beruht auf der allgemeinen ärztlichen Erfahrung und im Besonderen auf der speziellen nervenärztlichen Erfahrung im Umgang mit Migränapatienten.	

Literaturverzeichnis

- Aurora, S. K., Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., . . . Group, P. C. M. S. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 793-803. doi:10.1177/0333102410364676
- Diener, H. C., Bussone, G., Van Oene, J. C., Lahaye, M., Schwalen, S., Goadsby, P. J., & Group, T.-M.-S. (2007). Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27(7), 814-823. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x
- Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., . . . Group, P. C. M. S. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804-814. doi:10.1177/0333102410364677
- Tassorelli, C., Diener, H. C., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Ashina, M., . . . Wang, S. J. (2018). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*, 38(5), 815-832. doi:10.1177/0333102418758283
- Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlof, C., D'Amico, D., Diener, H. C., . . . Schwedt, T. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 32(1), 6-38. doi:10.1177/0333102411417901

Für das Präsidium der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Förderreuther', is shown on a light background.

PD Dr. Stefanie Förderreuther
Präsidentin der DMKG

5.11 Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Erenumab / Aimovig®
Stellungnahme von	Pharm-Allergan GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pharm-Allergan GmbH (Allergan) möchte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V Stellung zu der am 01.02.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Erenumab (Aimovig®) nehmen. Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®) ist Allergan durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Erenumab (Aimovig®) von dem Verfahren betroffen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, S. 23, S. 29f., S. 32, S. 47f., S. 50, S. 53	<u>Anmerkung zum Headache Impact Test – 6 (HIT-6):</u> Das IQWiG berücksichtigt den HIT-6 als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität. Damit weicht das IQWiG von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ab, der den HIT-6 als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. In Abschnitt 4.2.5.2 des Nutzendossiers Erenumab (Aimovig®) ([1]; S. 46 f.) wird die Eignung des krankheitsspezifischen Fragebogens beschrieben. Neben einer Frage zur Schmerzintensität werden die Patienten unter anderem dazu befragt, wie sie sich fühlen und wie sie die Krankheit empfinden. Folglich werden die Patienten in dem Fragebogen zu ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Der pU zitiert hier zudem ein Beratungsgespräch mit dem G-BA. Demnach ordnet der G-BA den Fragebogen HIT-6 ebenfalls der patientenrelevanten Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Allergan stimmt mit der Auffassung des pU und des G-BA überein, dass der HIT-6 einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Dies belegt nach Ansicht Allergans auch die Studie von Kosinski et al., welche den SF-8 zur Validierung des HIT-6 herangezogen hat. Der SF-8 misst mit nur acht Fragen die gleichen acht Gesundheitsdomänen wie der	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte</i> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SF-36v2, dem anerkannten krankheitsunspezifischen Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [2]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der HIT-6 ist ein valides Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sollte daher zu Evaluation dieser Dimension herangezogen werden.	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.
S. 7, S. 30, S. 33, S. 49f.	<u>Anmerkung zum Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI):</u> Das IQWiG beurteilt den WPAI-Headache als patientenrelevanten Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität. Der Fragebogen WPAI-Headache wird im Nutzenbewertungsdossier zu Erenumab (Aimovig®) lediglich ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [1]. Im WPAI-Headache wird die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität erhoben. Der Patient wird in dem Fragebogen nach den Auswirkungen des Kopfschmerzes auf die Arbeitsproduktivität und normalen täglichen Aktivitäten befragt. Der pU nimmt für den Endpunkt keine Einschätzung zur Endpunktkategorie vor.	Morbidität [...] <i>Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)</i> Bei dem <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-Headache)</i> 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

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allergan ist der Ansicht, dass der WPAI-Headache als krankheitsspezifischer Fragebogen ein valides Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und stimmt daher mit der Auffassung des IQWiG überein.	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

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. 38f.	<u>Anmerkung zur Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf die in a genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A</u> In der Nutzenbewertung wird auf S. 39 darauf hingewiesen, dass gemäß G-BA für die Patienten in Population b alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmten Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramaten oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen worden sein müssen, bevor die Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe b unterfallen.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. [...] In Patientenpopulation b kommt für jene Patienten, die auf die

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allergan verweist auf die S1 Leitlinie von Diener et al., die den Einsatz von Clostridium botulinum Toxin Typ A bereits nach zwei vorangegangenen Therapien mit Migräneprophylaktika in einem Schaubild (Abbildung 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne, S. 27) empfiehlt [3]. Diese Empfehlung steht im Einklang mit der Fachinformation [4]. Für den adäquaten Einsatz mit Valproinsäure in Deutschland ist die Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) zu beachten [5]. 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“. Im Verhältnis zur möglichen Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne bedeutet dies, dass Valproinsäure nachrangig zu Clostridium botulinum Toxin Typ A zu betrachten ist [6]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In Patientenpopulation b (entsprechend Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) sollte im Anwendungsgebiet hinsichtlich des Einsatzes von Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure in Abhängigkeit des Krankheitsbildes episodischer oder chronischer Migräne differenziert werden. Entgegen des	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

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinweises des G-BA ist es für die Patientenpopulation b ausreichend, dass 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen wurden (Therapieversagen oder Kontraindikation), bevor die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommen.	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.
S. 42-43	<u>Anmerkung zur relevanten Teilpopulation:</u> Im Nutzendossier Erenumab (Aimovig®) wird neben der Gesamtpopulation der LIBERTY-Studie (Population I gemäß pU) auch eine Teilpopulation (Population II gemäß pU) dargestellt, die mithilfe folgender Kriterien gebildet wird: 1) Therapieversagen unter ≥ 2 vorangegangenen Migräneprophylaxen mit folgenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen: Propranolol / Metoprolol, Topiramat, 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	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)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Das IQWiG kritisiert die Verwendung des 2. Kriteriums und führt an, dass bei Patienten mit einem Therapieversagen und einer Nichteigung nicht ausgeschlossen werden kann, dass weitere Therapien der in Kriterium 1 genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen in Frage kommen. Zur Bildung der Population II zieht der pU die vom G-BA festgelegte zVT heran. Außerdem berücksichtigt er die weiteren Hinweise des G-BA zur Umsetzung der zVT aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 28. September 2017. In Modul 3 A des Nutzendossiers Erenumab (Aimovig®) heißt es dazu: „Weiterhin wurde hier ausgeführt, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, 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 Best-Supportive-Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die	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

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit Best-Supportive-Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [7].“ Allergan folgt pU und IQWiG, dass die dargestellte Patientenpopulation II der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation entspricht. Allergan weist aber auch darauf hin, dass das Versagen oder die Nichteignung von nur 2 medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a) ausschließlich in der artifiziellen Studiensituation und nicht in der Versorgungsrealität in Betracht gezogen werden kann. Dementsprechend ist die Population II innerhalb der Studie geeignet, um einen Zusatznutzen für Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best Supportive Care (BSC) in Frage kommt, abzubilden. In der Versorgungsrealität kommen Patienten derzeit allerdings erst für eine Therapie mit BSC infrage, wenn diese zuvor auf alle für die Indikation zugelassenen genannten Therapieoptionen nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Nutzendossier Erenumab (Aimovig®) dargestellte Teilpopulation (Population II gemäß pU) entspricht der für die	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.

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation. Die gewählten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation sind sachgerecht.	
S. 19-20	<u>Anmerkung zur Differenzierung zwischen episodischer und chronischer Migräne:</u> In der international anerkannten und auch vom IQWiG zitierten ICHD-3 Leitlinie wird zwischen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne unterschieden [8]. Die 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. Der Grund der Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne ist, dass bei Patienten mit sehr häufigen Kopfschmerzepisoden eine klare Abgrenzung der verschiedenen Episoden oder Attacken nicht mehr möglich ist [8]. Dieser eindeutigen Differenzierung wird auch im neuen Entwurf des Klassifikationssystems für medizinische Diagnosen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, kurz ICD) Rechnung getragen. Für die chronische Migräne ist im neuen Diagnoseschlüssel ICD-11 eine spezifische Kodierung vorgesehen [9]. Das Anwendungsgebiet von Erenumab (Aimovig®) umfasst sowohl die episodische, als auch die chronische Migräne. Mit der Studie	Es wird auf die Kommentierung S.150 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LIBERTY wurde im Nutzendossier Erenumab (Aimovig®) Evidenz für Patienten mit episodischer Migräne vorgelegt, für die als Therapie nur noch BSC in Frage kommt. Patienten, die laut ICHD-3 Kriterien eine chronische Migräne aufwiesen, wurden auf Basis der Inklusions- und Exklusionskriterien der Studie ausgeschlossen. Entsprechend wurde keine Evidenz zur chronischen Migräne vorgelegt. Das IQWiG äußert sich in der Dossierbewertung zu der dargestellten Patientenpopulation und gelangt zu der Ansicht, dass eine Einschränkung der Aussage des Zusatznutzens auf Patienten mit episodischer Migräne nicht gerechtfertigt sei. Als Hinweis dafür wird in diesem Zuge die Subgruppenanalyse nach Migränetage/Monat (4 bis 7 vs. 8 bis 14) der LIBERTY Studie genannt, die keinen statistischen Unterschied zeigt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientenpopulation mit chronischer Migräne bleibt, laut IQWiG, aufgrund mangelnder Daten jedoch unklar. Allergan möchte darauf hinweisen, dass die Patienten der LIBERTY Studie infolge der Einschränkung auf episodische Migräne keine Vortherapie mit Clostridium botulinum Toxin A (BOTOX®) erhalten haben. Im Fall einer chronischen Migräne wäre Clostridium botulinum Toxin A jedoch eine für diese Ausprägung der Erkrankung spezifische und leitliniengerechte Therapieoption für die Patienten gewesen. Daher stimmt Allergan dem IQWiG insofern zu,	

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass mit der LIBERTY-Studie keine Evidenz vorgelegt wurde, die eindeutige Schlüsse hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die chronische Migräne zulässt.	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Erenumab (Aimovig) - Modul 4 A. [Zugriff: 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf.
2. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. (2003): A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Qual Life Res; 12(8):963-74.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al. (2018): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018. in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 22.02.2019]. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien>.
4. Allergan Pharmaceuticals Ireland (2009): BOTOX®; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 22.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). [Zugriff: 22.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B. [Zugriff: 22.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5401/2018-11-06_AM-RL-IV-SN_Botulinumtoxin-A-B_TrG.pdf.
7. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Erenumab (Aimovig) - Modul 3 A. [Zugriff: 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
8. IHS (2018): Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia; 38(1):1-211.
9. ICD (2018): International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 8A80.2 Chronic migraine [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1336990680>.

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Erenumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. März 2019
von 13.00 Uhr bis 14.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Krämer
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Koch
Herr Dr. Kress
Frau Dr. Maier-Peuschel
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Pharm-Allergen GmbH**:

Herr Dr. Fuxa
Herr Kirchmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH**:

Herr Diessel
Frau Rath

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH**:

Herr Glanemann
Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Lempert
Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DG Schmerzmedizin)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Evers
Frau Dr. Gendolla

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG)**:

Herr PD Dr. Gaul

Angemeldeter Teilnehmer der **European Headache Federation (EHF)**:

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung Erenumab. Wir haben es hierbei mit einem Wirkstoff zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH Stellung genommen hat, außerdem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, dann Frau Dr. Gendolla, auch für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, weiter Herr Professor Dr. Evers für die EHF sowie Herr Professor Reuter und Herr Professor Katsarava ebenfalls für die EHF. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Lilly, Pharm-Allergan GmbH, Teva und ratiopharm Stellung genommen, ebenso der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Koch, Herr Dr. Kress, Frau Dr. Maier-Peuschel und Herr Dr. Wasmuth anwesend sein – ja –, dann für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Lempert – jawohl –, Frau Dr. Gendolla für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin – ja – und Herr Privatdozent Dr. Gaul für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft – jawohl –, dann Herr Professor Dr. Reuter für die EHF – jawohl –, ferner Frau Dr. Krämer und Frau Professor Kretschmer für Lilly – ja –, Herr Dr. Fuxa und Herr Kirchmann für Pharm – ja –, Herr Diessel und Frau Rath für ratiopharm – ja –, weiter Herr Glanemann und Frau Surmund für Teva – ja – sowie die Herren Rasch und Werner für den vfa; sie sind auch beide noch da. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einleitend zu der in Rede stehenden Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wir wären besonders interessiert, vom pU zu erfahren, inwiefern vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant sind, die vor dem Hintergrund der potenziell langfristigen Anwendung erhoben werden. Außerdem würde uns von den Klinikern ein Hinweis dazu interessieren, ob es schon Hinweise aus der praktischen Anwendung dahingehend gibt, welche Patienten von der Standarddosierung 70 mg profitieren und welche Patienten von 140 mg. Das sind zwei Fragen, die wir auf alle Fälle erörtern müssen. – Wer beginnt? Herr Kress? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der es um den Wirkstoff Erenumab gehen wird. Erenumab ist der erste Wirkstoff, der ganz speziell für die Migräneprophylaxe entwickelt wurde. Bevor ich weiter darauf eingehe, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, auf der rechten Seite Frau Dr. Monika Maier-Peuschel und Frau Dr. Miriam Koch aus der Medizin und auf meiner linken Seite Herr Dr. Wasmuth für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Andreas Kress, ich leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wie gesagt, Erenumab ist der erste Wirkstoff, der gezielt für die Migräneprophylaxe entwickelt wurde. Bei Behandlung der Migräne kommt es bei Behandlung mit den

herkömmlichen Medikamenten sehr häufig zu Therapieabbrüchen. Eine abgebrochene Therapie kann naturgemäß nicht wirken. Bei Erenumab ist dagegen ein Abbruch der Behandlung eher eine Ausnahme. Erenumab ist ein vollständig humaner Antikörper. Es bindet an den CGRP-Rezeptor, und dieser Rezeptor hat eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Migräne. Genau damit setzt Erenumab gezielt an dem ursächlichen Faktor der Migräne an. Es ist gut verträglich – wie gesagt, es führt zu wenig Abbrüchen – und ist damit aus unserer Sicht ein Durchbruch in der Migränetherapie.

Die EMA hat Erenumab 2018 mit dem Handelsnamen Aimovig für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Der G-BA hat in diesem Anwendungsgebiet drei Patientengruppen identifiziert. Für die Patientengruppen I und II liegen derzeit keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Hier sind generische Therapien wie zum Beispiel ältere Betablocker die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppen I und II umfassen circa 99 Prozent der Zulassungspopulation von Erenumab. Die schwer betroffenen Patienten der Gruppe III, für die das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen hat, umfassen dagegen nur knapp 1 Prozent der zugelassenen Patientenpopulation. Wir haben es hier also mit einer seltenen Extremverteilung der Patientenpopulation einerseits sowie sehr günstigen Generika als zweckmäßiger Vergleichstherapie andererseits zu tun. Deshalb sollte es vorübergehend einen Verordnungs Ausschluss für die Patientengruppen I und II geben. Dieser Verordnungs Ausschluss ist aus unserer Sicht solange sinnvoll, bis die entsprechende Evidenz vorliegt. Die hierfür erforderliche Studie wurden mit dem G-BA abgestimmt, und kürzlich wurde der erste Patient in diese Studie eingeschlossen.

Uns ist wichtig, dass schon jetzt nur die schwer betroffenen Patienten mit Erenumab behandelt werden. Deshalb haben wir schon seit Markteinführung im November 2018 kommuniziert, dass Erenumab ausschließlich bei Patienten der Population III angewendet werden solle.

Jetzt möchte ich genau auf diese Patientengruppe III eingehen. Es handelt sich hier um einen klar definierten Anteil der Patienten des Anwendungsgebiets. Diese stark betroffenen Patienten lassen sich gut von den Migränepatienten der Gruppen I und II abgrenzen, nämlich durch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss konkret benannten Medikamente, die im Vorfeld der Behandlung zu berücksichtigen sind. Wir sprechen bei Gruppe III über Patienten, die im Schnitt zwei Tage pro Woche unter Migräne leiden sowie eine lange und schwierige Krankheitsgeschichte hinter sich haben. Das heißt, bei diesen Patienten sind bereits mehrere Prophylaxetherapien mit herkömmlichen Medikamenten gescheitert. Genau für diese Patientenpopulation haben wir in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss die LIBERTY-Studie durchgeführt und die Daten in diesem Dossier hier vorgelegt. Hierbei konnten wir für Erenumab gegenüber Best Supportive Care einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen. Diesen beträchtlichen Zusatznutzen hat das IQWiG auch bestätigt. Ausschlaggebend hierfür waren folgende positive Effekte: Mehr Patienten erfahren eine Halbierung ihrer monatlichen Migränetage, mehr Patienten können ihren Alltag besser bewältigen, und mehr Patienten sind arbeitsfähig. Zudem ist Erenumab sehr gut verträglich, und zwar auf Placebo-Niveau.

Zwei Punkte aus den IQWiG-Bewertungen möchte ich gerne noch konkret ansprechen, erstens die Frage nach dem Verzerrungspotenzial und zweitens das Thema Lebensqualität. Beim Verzerrungspotenzial geht es um die Migränetage, die mit dem elektronischen Tagebuch erfasst wurden. Wie vom IQWiG angeregt, haben wir die Anzahl der vollständigen

Patienteneinträge analysiert, und im Ergebnis hat sich bei fast 90 Prozent aller Patienten eine Dokumentationsstreue von 90 Prozent gezeigt. Das ist ein niedriges Verzerrungspotenzial, und daraus ergibt sich auch für den Endpunkt „Reduktion der monatlichen Migränetage um mindestens 50 Prozent“ ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Der zweite Punkt betrifft das Thema Lebensqualität. Wir haben die Lebensqualität in der LIBERTY-Studie mit dem HIT-6-Fragebogen gemessen. Das IQWiG ordnet den Fragebogen der Morbidität zu. Der HIT-6 war zuvor Thema in zwei Beratungsgesprächen. Wir sind mit unserem Vorgehen dem Gemeinsamen Bundesausschuss gefolgt, der in den Beratungen den HIT-6 als Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität klassifiziert hat. Wir sehen deshalb für Erenumab auch einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität.

Das heißt zusammenfassend: Erstens haben wir es hier mit einem absoluten Ausnahmefall in Bezug auf Verteilung der Patientenpopulation und Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu tun. Dies führt zu folgenden Konsequenzen: Für die Patientengruppen I und II sollte es bis zum Vorliegen geeigneter Evidenz einen vorübergehenden Verordnungs Ausschluss geben; wie erwähnt, läuft die Studie momentan. Zweitens gibt es für Patientengruppe III in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir sehen diesen auch bei der Lebensqualität. – Danke schön. Wir stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kress, für diese Einführung. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Frau Biester und dann Herr Hälbig.

Frau Biester: Vielen Dank für die Einführung. Ich möchte direkt auf den Punkt zum HIT-6 zu sprechen kommen. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben und begründet, warum wir diesen Fragebogen bei der Morbidität sehen und nicht bei der Lebensqualität. Die Begründung war, dass es Literatur gibt, die zeigt, dass diesem Instrument eine Dimension zugrunde liegt und nicht mehrere, was man für die Lebensqualität ja erwarten würde, zumindest die psychische, die soziale und die physische Dimension. In manchen Stellungnahmen wurde diesem Vorgehen der methodischen Entscheidung zwar zugestimmt, allerdings dann das Instrument trotzdem der Lebensqualität zugeordnet. Deswegen würde ich da gerne nachfragen, wie dieser Rückschluss zustande kam, dieses Instrument, wenn man eigentlich der Methodik folgt, dass es nicht Lebensqualität misst, dann doch der Lebensqualität zuzuordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben uns mit dem Thema ausführlich beschäftigt und auch für die Beratung mit dem G-BA ausführlich dargelegt, wie die Validierung vorliegt; so wurden wir beraten, und so haben wir es einfach im Dossier umgesetzt. Daher kam dieses Thema, und auch im Beratungsgespräch stand der Aspekt Validierung ja schon zur Debatte. Es bestand da Einigkeit, dass es der Lebensqualität zugeordnet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich richte meine Frage auch noch konkret an diejenigen Stellungnehmenden, die dem eigentlich methodisch zugestimmt haben. Wenn ich mich recht

erinnere, waren das Frau Dr. Gendolla und Herr Professor Evers. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Reuter. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Wir von der EHF haben der Methodik nicht zugestimmt, sondern haben die Entscheidung zwar begrüßt, ordnen aber den HIT-6 nach den Guidelines, nach unseren eigenen Richtlinien der International Headache Society, die sie sich oder auch für die pharmazeutischen Hersteller zur Frage der Durchführung von klinischen Studien herausgegeben hat, nach eingehender Beratung und nach einer Expertise der Lebensqualität zu. Deshalb haben wir, Herr Katsarava und ich, uns für die Europäische Headache Federation auch so geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Vielleicht noch eine konkrete Frage, weil Sie diese Guidelines gerade genannt haben: Ich kann das daraus nicht so herauslesen; denn es wird dort gesagt, zum Beispiel in der Arbeit von Tfelt-Hansen, dass manche Instrumente den Global Impact adressieren, und dafür wird dann der HIT als Beispiel genannt, „... while others are best described as quality-of-life measures“, und dann werden andere genannt, nicht der HIT-6.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die jüngsten Guidelines der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft sind von Cristina Tassorelli publiziert. Sie listen ganz klar zunächst Lebensqualität und unter Lebensqualität verschiedene Fragebögen auf, darunter den HIT-6. Die Publikation in Bezug auf Tfelt-Hansen, auf die Sie sich beziehen, ist wahrscheinlich etwas älter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich würde gern eine Frage zum Stellenwert von Erenumab eben in dieser Endstrecke der Behandlung für schwierig zu behandelnde Patienten stellen. Im aktuellen Verfahren haben wir es ja mit einer Gruppe von Patienten zu tun, die – so definiert der G-BA dies ja – auf keinen der verfügbaren Stoffe angesprochen haben. Entsprechend wird dann BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die klinische Studiensituation wird dann weiter ergänzt, dass die Patienten mit mindestens zwei Wirkstoffen vorbehandelt sein müssen. Dies trifft ja auch auf die Patienten aus der LIBERTY-Studie zu, die wir hier zu bewerten haben.

Ich möchte aber trotzdem noch einmal einen Schritt zurücktreten und die Frage stellen, inwieweit diese Population tatsächlich diejenige Population abbildet, die vom G-BA letztlich insofern als Last Line bestimmt wurde, als keine weiteren Therapieoptionen bestehen. Dazu würde ich gerne folgende Frage an die klinisch Tätigen und insbesondere an die AkdÄ adressieren: Wie wird im Alltag behandelt? Was passiert, wenn ein, zwei, drei, vier oder fünf Therapieversuche frustan verlaufen? An welcher Stelle hört man auf zu behandeln? Wann würde man sagen, dass BSC, nämlich nicht-pharmakologische Therapieoptionen, tatsächlich dann alleinig zur Anwendung kommen? Wie gehen Sie praktisch vor? Wie bildet sich die Versorgungsrealität – so kann man es ja auch weit formulieren – angesichts der Charakterisierung der Patientenpopulation, mit der wir es hier zu tun haben, tatsächlich ab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da fangen wir mit Herrn Professor Lempert an; dann kommt Herr Gaul.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): De facto würde man nicht schon nach zwei Medikamenten sagen, der Patient sei therapieresistent und da komme Best Supportive Care ins Spiel. Ursprünglich hatte der G-BA ja auch für Fragestellung 3 vier bis sechs Vorbehandlungen vorgesehen – das war dann offenbar durch einen späteren Nachklärungsprozess auf zwei reduziert worden –, mit der Auflage, dass andere Therapien erwogen werden müssen. Es gibt tatsächlich Patienten, hinsichtlich derer man von vornherein sagt, sie wolle man wegen befürchteter Nebenwirkungen nicht mit Amitriptylin oder Topiramat behandeln. Aber es trifft nicht ganz die Behandlungsrealität, dass man nach zweien im Schnitt schon sagt: Hier ist das ausgereizt, und wir gehen auf Best Supportive Care über. Deshalb würde ich auch sagen, dass die Gruppe der LIBERTY-Studie eben nicht die ganz Austherapierten waren, die nur das letzte Prozent ausgemacht haben. Vielmehr geht das schon in einen breiteren Bereich der Migränepopulation hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gaul und dann Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis) Herr Hälbig, Sie sprechen ja die wichtige Fragestellung an, ob die Studie, die wir vorgelegt haben, die LIBERTY-Studie, tatsächlich auch die Fragestellung 3 trifft. Meines Erachtens muss man dazu zweierlei wissen: Zum einen haben wir die Studie sehr eng mit dem G-BA abgestimmt. Es fanden mehrere Beratungen dazu statt, in deren Rahmen genau die hier anstehende Frage diskutiert wurde.

Zum anderen geht es aber auch um die Frage: Um welche Patienten geht es hier? Das sind Patienten – Sie haben es selbst gesagt –, die schwer behandelbar, schwer betroffen sind und die außerdem – jetzt am Beispiel der LIBERTY-Studie – im Schnitt schon 25 Jahre Migräne haben. Es sind also Patienten, die schon sehr lange verschiedene Behandlungen durchlaufen haben.

Hier sehen wir eben die Studie, die in den Einschlusskriterien – darauf kann Frau Maier-Peuschel vielleicht gleich noch einmal im Detail eingehen – mindestens drei Therapien vorsieht, die entweder abgebrochen wurden, nicht vertragen wurden oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind. Für diese Patienten, die einen sehr langen Leidensweg haben, die einen sehr hohen Leidensdruck haben, weil sie andere Dinge schon ausprobiert haben, ist die Studie genau die richtige Abbildung, um hier die Fragestellung 3 zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla, dann Herr Reuter und anschließend Herr Carl und Herr Rodewyk.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Um Ihre Frage aufzunehmen: Ich betreue in Essen eine große Population von Migräne- und Kopfschmerzpatienten. Bei uns ist Best Supportive Care im Prinzip immer das, was mitläuft, eben Schulung über nicht medikamentöse Maßnahmen, Sport, Entspannung. Es gibt im klinischen Alltag eigentlich nie die Situation, dass man gemeinsam mit dem Patienten entscheidet: Wir hören jetzt mit einer Medikation auf. Vielmehr versucht man immer, in irgendeiner Form eine Prophylaxe zu finden, die diesen Patienten hilft.

Wir haben nach Zulassung von Erenumab begonnen, Patienten einzustellen, die im Prinzip diese Kriterien erfüllen, eben Nichtansprechen oder Kontraindikationen auf mindestens vier

orale Prophylaxen, auch aus diesen Gruppen. Wir haben bis Mittwoch 137 Patienten eingeschlossen und das Gros aller Patienten auf 70 mg zu behandeln begonnen. Wir haben vier Patienten, bei denen wir ganz klar sagen, dass es sich um Nichtansprechen handelt, und wir haben bei fünf Patienten festgestellt, dass die Nebenwirkungen die Patienten zwar stören, sie die Medikation aber weiterführen. Das heißt, es gibt eine kleine Population von Patienten, die wirklich mit diesen konventionellen Prophylaxen gescheitert sind und für die diese Therapie eine gute Option darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Reuter, dann Herr Gaul, danach habe ich Herrn Rodewyk und Herrn Carl.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich weise darauf hin, dass es in der Studie – ich bin ja einer ihrer Autoren – auch wichtig war, dass die Patienten hierfür einen ausreichenden Zeitraum und eine ausreichende Dosis hatten. Sie dürfen Folgendes nicht vergessen: In der Population waren natürlich auch Patienten, die zwar diese Treatment Failures hatten, aber dazu vielleicht noch für sechs Wochen 45 mg Beta-Blocker ausprobiert haben, und dies ist nicht als Einschlusskriterium gewertet worden. Sie haben eine ganze Reihe dieser Patienten, sodass die Population eigentlich kränker war, als sie in der LIBERTY-Studie dargestellt wird. Ich glaube, das ist noch einmal wichtig zu wissen, weil die Ein- und Ausschlusskriterien eben sehr historisch bedingt, also sehr eng gefasst waren; zudem kamen alle Patienten aus spezialisierten Kopfschmerzzentren. Es waren keine Hausärzte, keine Rekrutierungsorganisationen beteiligt, sodass die Population eine wirklich kranke war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gaul.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Auch ich denke, dass die Studie die Population gut abbildet und dass wir viele Patienten hatten, die bereits zahlreiche Prophylaxen probiert hatten. Ich würde Frau Gendolla darin zustimmen, dass wir natürlich Patienten haben, die zum Beispiel Amitriptylin oder Beta-Blocker weiterhin nehmen, auch wenn das die Response-Kriterien von 50 Prozent oder so nicht erfüllt, weil es das Beste ist, was ihnen zur Verfügung steht, und dass wir froh sind, für diese Patienten eine weitere Option zu haben. Die ersten Erfahrungen aus der klinischen Anwendung, bei denen wir uns auf die Einstellung solcher Patienten beschränken, spiegeln das auch wider: Das ist für diese Patienten noch einmal eine Chance, etwas zu probieren und trotzdem einen Effekt zu haben. Die Wirksamkeitserwartung ist bei dieser Patientenpopulation sehr gering, weil sie die Einnahme von Topiramat wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben und zwei, drei andere Substanzen nicht gewirkt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Maier-Peuschel, bitte.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ich will noch ganz kurz Bezug auf das nehmen, was Herr Dr. Wasmuth vorhin erwähnt hat, oder ich möchte aufklären, woher die Annahme kommt, dass in der LIBERTY-Studie Patienten mit zwei bis vier Treatment Failures eingeschlossen worden sind: Das ist ja im Titel der Studie so genannt. Es handelt sich hierbei auch um Patienten, die tatsächlich diese Medikamente eingenommen haben. Der G-BA hat bei der Formulierung der Kriterien für diese Patienten ja auch noch die Kontraindikation eingeschlossen. Wir sind hier in den Einschlusskriterien ganz dezidiert auch auf die Kriterien des G-BA eingegangen, sodass an dieser Studie nur Patienten teilnehmen

durften, für die drei Optionen aus dem Bereich der zVT, die uns der G-BA genannt hat, fehlgeschlagen haben oder für diese Patienten nicht infrage kommen.

Zusätzlich muss man wissen, dass zum Zeitpunkt der Protokollerstellung der LIBERTY nur vier Therapieoptionen möglich waren und sich viele dieser Therapieoptionen auch untereinander ausschließen. Das heißt, ein Patient, der für Topiramat geeignet ist, weil er möglicherweise übergewichtig ist, ist nicht gleichzeitig für Flunarizin geeignet, weil Flunarizin eher eine Gewichtserhöhung mit sich bringen würde. Das heißt, das sind zwei Medikamente, die sich ausschließen, sodass hier gar nicht vier Optionen wirklich infrage kommen, weswegen drei volle Optionen hierbei als Einschlusskriterium als geeignet gesehen werden können, sodass diese Population tatsächlich diejenige ist, die therapierefraktär ist und aus dem Grund auch genügt, um die Fragestellung 3 zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk und dann Herr Carl.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe erstens eine Frage zur Valproinsäure: Wie ist der Stellenwert der Valproinsäure wirklich? Ich denke, guten Gewissens tut man sich schwer, dies Migränepatienten zu geben.

Die zweite Frage: Die Fachinformation sagt, nach drei Monaten würden sich die Responder herauskristallisieren, und man sollte nach drei Monaten, wenn es denn nicht anschlägt, überlegen, ob man weitermacht oder nicht. Die Studie ist mit 140 mg gelaufen. Frau Gendolla sagte gerade, die meisten fangen mit 70 mg an. Gehen Sie dann nach drei Monaten auf 140 mg? Wie läuft das?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Machen wir eins nach dem anderen. Valproat ist eine schwierige Substanz, weil die Haupterkrankungsbelastung bei Frauen zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr liegt, und da ist Valproat keine super Option zur Prophylaxe. Das nächste Problem, das wir haben, besteht darin, dass Valproat dann zum Tragen kommt, wenn alle anderen Prophylaxen fehlgeschlagen sind. Wir halten es aus klinischer Sicht für wenig sinnvoll, Valproat für Migränepatienten einzusetzen, eben aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen, aber auch aufgrund der Nebenwirkungen wie Tremor oder Gewichtszunahme. Daher gibt es in Deutschland keinen großen Stellenwert für Valproat. – Was war noch mal die zweite Frage, Herr Rodewyk?

Herr Dr. Rodewyk: Die Frage bezog sich darauf, wie Sie vorgehen: Sie fangen mit 70 mg an und steigern dann auf 140 mg?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Bei uns in der Praxis haben wir uns an die Fachinformation gehalten und einfach stur mit 70 mg begonnen, und bei Nichtansprechen nach zwei Monaten haben wir im dritten Monat auf 140 mg eskaliert. Wir haben das aus zwei Gründen getan, zum einen, weil es eine Substanz ist, die ich bis jetzt nur aus klinischen Studien kenne und hinsichtlich derer ich erst mal im Praktischen ein bisschen Erfahrung bekommen wollte, was Wirkungen und Nebenwirkungen angeht, zum anderen aber auch, weil es die Fachinfo so sagt.

Nebenwirkungen sind in beiden Gruppen nie aufgetreten, bis auf Obstipation, also eigentlich nichts, was Patienten zum Abbruch bringt. Es zeigte sich ein schneller Wirkeintritt bei einer Gruppe von Patienten, ich würde sagen, bei der Hälfte aller Patienten, was ich klinisch aber dem Umstand zuschreibe, dass ich Patienten betreue, die aus ganz Deutschland stammen,

die echt schwer betroffen sind und die wirklich eine äußerst schwere Leidensgeschichte hinter sich haben, also keine Erwartungshaltung mehr haben und somit wirklich schwierig zu behandeln sind. Wir haben es, ehrlich gesagt, mit dem Einstellen auch nie so adressiert, dass wir gesagt haben: Wir erwarten hier einen sehr schnellen Wirkungseintritt innerhalb von ein bis zwei Wochen. Vielmehr sind das chronisch kranke Menschen, die eine gewisse Zeit brauchen werden, bis sie wirklich ansprechen. Wir haben uns aber auch so verständigt, dass wir die Therapie stoppen, wenn nach drei Monaten keine Frequenzreduktion von mindestens 50 Prozent da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich stimme Frau Gendolla weitgehend zu. Primär ist es natürlich so, dass in allen Studien gezeigt wird, dass 140 mg in der Subgruppenanalyse deutlich besser als 70 mg waren, insbesondere für Behandlungsversager. Letztendlich ist die Realität ja folgende: Sie fangen mit 70 mg an; wir machen das auch so, aber nur aus Konsensus unter den ärztlichen Kollegen, weil es ein neues Medikament ist. Es gibt kein inhaltliches Argument. Sie behandeln acht Wochen; dann kommt ihr Patient und sagt: Ich bin besser, aber nicht gut genug. Also erhöhen Sie. Und wenn der Patient sagt, ich bin nicht gut genug, oder sagt, ich habe keine gute Wirkung, dann erhöhen Sie auch auf 140 mg. Im Prinzip ist es fast immanent: Außer bei Super-Respondern, die es doch in ganz kleiner Zahl gibt – eine Gruppe kleiner als 10 Prozent –, wird man früher oder später bei 140 mg landen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Lempert, dann Herr Carl und Frau Schütt.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir von der AkdÄ haben keine belastbaren Zahlen gefunden, dass die 140-mg-Dosis wirksamer ist als die 70-mg-Dosis, auch in den anderen Studien nicht. Da ist es eher so, wenn man die Grafiken sieht, dass sich die numerischen Unterschiede zu Beginn der Behandlung über einige Monate angleichen, und da es hier um erhebliche Kosten geht – das ist bei der 140-mg-Dosis gegenüber der 70-mg-Dosis ein Unterschied von 7.000 Euro pro Jahr und Patient –, denken wir schon, dass es gut begründet sein müsste, wenn man hier mit 140 mg antritt, und so ist ja die LIBERTY-Studie angelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ich möchte gerne noch kurz etwas zu den Kosten sagen. Die erhöhten Kosten, die jetzt doppelten Kosten für die 140 mg, sind derzeit technisch bedingt, weil es im Moment nur die 70-mg-Darreichungsform gibt. Im Sommer wird es eine 140-mg-Injektion geben, und insofern wird dieses Kostenargument dann kein Thema mehr sein. Damit wird es dann eine Preisgleichheit zwischen den 70 mg und den 140 mg geben. – Aber vielleicht kann ich noch etwas zu den 140 mg aus medizinischer Sicht sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Wir sprechen hier von der Zulassung. In Deutschland ist das PEI als nationale Zulassungsbehörde auch für die Interpretation zuständig, und wir alle hier im Saal kennen die Fachinformation, die bei Aimovig tatsächlich etwas vage ist. Das PEI hat sich hier eindeutig geäußert und gesagt, dass für diejenigen Patienten, wie wir sie in

der LIBERTY vorliegen haben – Patienten, die schon viel ausprobiert haben, viele frustrane Therapien, die bereits lange an Migräne leiden –, 140 mg die adäquate Dosis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl und dann Frau Schütt.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen, und zwar an die Kliniker und an den Hersteller. Frage eins: Gibt es Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen immunbedeutenden, auf den Körper einwirkenden Substanzen? Wenn dies nicht der Fall ist, würden Sie dann jemandem, der wegen einer rheumatoiden Arthritis oder einer entzündlichen Darmerkrankung eine solche Substanz bekommt, Erenumab geben?

Frage zwei. Gibt es Subgruppen, bei denen Sie festgestellt haben, dass sie besonders gut oder besonders schlecht auf Erenumab reagieren, beispielsweise Patienten mit Cluster-Migräne oder Migräne mit Aura oder Patientinnen mit menstrueller Migräne?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Zu Frage eins: Die Population, von der Sie sprechen, Patienten mit Komedikation mit immunmodulatorischen Substanzen, waren in keiner Studie untersucht. Unser allgemeiner Ansatz ist, sehr vorsichtig, sehr zurückhaltend damit umzugehen und keine duale Therapie mit zwei Antikörpern oder aus immunmodulatorischer Therapie und Erenumab zu empfehlen, alleine deshalb, weil es momentan keine Datenbasis gibt.

Zu Frage zwei: Können wir Prädiktoren herausfinden, die besagen, dass bestimmte Patienten besonders gut reagieren? Das kann ich nach den mir bekannten Daten und auch nach meiner klinischen Erfahrung – wir haben bis jetzt an der Charité ebenfalls knapp 75 Patienten behandelt – nicht vorhersagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nun habe ich Frau Schütt, Frau Teupen, Frau Biester und jetzt Frau Müller sowie dann noch Herrn Heckemann. – Bitte schön, Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch eine Frage zum Krankheitsbild. Das Anwendungsgebiet von Erenumab bezieht ja die episodische und die chronische Migräne ein. Uns liegen jetzt Daten zur episodischen Migräne der Patientengruppe III vor. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie sehen Sie das Ansprechen auf Prophylaktika bei Patienten mit episodischer Migräne und bei Patienten mit chronischer Migräne? Gibt es da unterschiedliches Ansprechen? Gibt es eine Rationale, die annehmen lässt, dass den beiden Arten auch unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen? Dazu hörte ich jetzt gerne von den Klinikern eine Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Das ist eine schwierige Frage. Prinzipiell sehen wir in der Klinik erst einmal eine Kontinuität des Krankheitsbildes. Die Patienten wechseln ja auch von diesem hochfrequent episodischen zum chronischen Bereich und ebenso wieder zurück. Es ist keine Erkrankung, die automatisch in der Chronifizierung endet.

Zum präferenziellen Einsatz von Prophylaxen würde ich nach eigener klinischer Einschätzung und auch nach den Daten erwarten, dass ein Beta-Blocker bei einer chronischen Migräne nicht viel bringt. Das Botulinumtoxin hat in der episodischen Migräne keine Wirkung und ja auch nur die eingeschränkte Zulassung für die chronische Migräne. Amitriptylin und Topiramat sind diejenigen Substanzen, die wahrscheinlich in beiden Populationen am besten wirken.

Die Unterscheidung zwischen der chronischen und der episodischen Migräne in der Klassifikation ist ja noch nicht so alt. Was man aber sieht, ist der Fakt, dass es zum sprunghaften Anstieg der psychischen Komorbidität und auch der gesundheitsökonomischen Folgen kommt. Aber vor allen Dingen im klinischen Alltag relevant ist die psychische Komorbidität; dies schränkt die Behandlung für die chronischen Patienten weiter ein, weil zum Beispiel Topiramat möglicherweise gut wirksam, aber aufgrund der Komorbidität kontraindiziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wasmuth ergänzend.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich möchte dazu noch ergänzen. Typischerweise, wenn man der Frage nachgeht, ob unterschiedliche Patientengruppen unterschiedlich respondieren – hier jetzt die Ausprägung chronische und episodische Migräne –, geht man dem ja typischerweise mit einem Interaktionstest nach. Es befindet sich auch einer in dem Dossier, der zwischen weniger und mehr Migränetagen unterscheidet. Hierbei sieht man eben am Interaktionstest keinen signifikanten Effekt, sodass man diesbezüglich keinen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Frau Biester? – Dann dazwischen dazu.

Frau Biester: Vielleicht nur dies: Es gibt keine Subgruppenanalyse, die subchronische Migräne versus episodische Migräne untersucht, weil die Patienten mit chronischer Migräne oder mit dieser Definition ja gar nicht in der Studie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Um das kurz zu ergänzen: Wir sind ja hier in diesem Übergangsbereich zwischen episodischer und chronischer Migräne. Korrekt, das formale Kriterium war nicht episodisch/chronisch, sondern es waren tatsächlich die Migränetage, die aber wiederum bei der Definition von episodisch/chronisch eine Rolle spielen. Man hat sich hier vier bis sieben bzw. acht bis eben mehr Migränetage angeguckt und sieht dort eben bei den Endpunkten keine entsprechende signifikante Interaktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt dazu? – Ja, dann Frau Schütt. Sie auch dazu, Herr Hälbig? – Sie haben eine Nachfrage. Also machen wir danach in der Rednerliste weiter.

Herr PD Dr. Hälbig: Letztlich haben wir keine Daten zu diesen Patienten, und deshalb stelle ich die Frage, inwieweit die Annahme plausibel ist, dass wir diesen Effekt, den wir hier beobachten, übertragen können. Da können wir im Moment nur spekulieren. Aber aus Ihren

Ausführungen entnehme ich, dass es durchaus Unterschiede des Ansprechens auf Migräneprophylaktika in den unterschiedlichen Krankheitsausprägungen der Migräne gibt.

Noch einmal die Frage: Gibt es pathophysiologische Erwägungen? Gibt es zum Beispiel irgendwelche Daten darüber hinaus, die uns annehmen lassen sollten, dass der Effekt, den wir hier für Erenumab bei der episodischen Migräne sehen, auch für die chronische Migräne anzunehmen ist? Wir haben diese Daten nicht. Trotz dieses Überlappungsbereiches, den wir auch in den Daten nachvollziehen können, und trotz der Tatsache, dass es bei den episodischen ja schon in Richtung chronisch geht, haben wir tatsächlich formal und auch inhaltlich größtenteils keine Daten für diese Population der chronischen Migräne. Vielleicht könnten Sie dazu doch noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Das ist richtig. Auf der anderen Seite ist Folgendes zu bedenken: Für die chronische Migräne gilt das Kriterium von mehr als acht Migränetagen pro Monat. Wir sind hier bei durchschnittlich neun Migränetagen. Also ist es hinsichtlich der Migränetage eine schwierig zu behandelnde Population, die in die Chronizität hineinreicht.

Das Zweite ist: Es gibt ja keinen harten Cutoff. Wir wissen ja pathophysiologisch, dass es ein Kontinuum gibt und dass besonders diejenigen Patienten, die hochfrequent episodisch sind, ein hohes Risiko haben, Chroniker zu werden. Von daher muss man sagen: Diese 15 Tage waren rein arbiträr, und wir sehen eine Änderung im Bereich irgendwie von neun bis 14 Tagen hinsichtlich Chronizität. Deshalb denke ich, dass die Untersuchungsergebnisse auch auf die chronische Migränepopulation zu verallgemeinern wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel. – Sie haben sich dazu eben abgemeldet.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Jetzt habe ich tatsächlich der Darlegung von Professor Reuter nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann gehen wir jetzt weiter in der Rednerliste. Frau Teupen, dann noch mal Frau Biester, anschließend Frau Müller und Herr Heckemann; sie habe ich jetzt noch.

Frau Teupen: Noch mal kurz zurück zu dem Thema Lebensqualität. Es wurde am Anfang kurz angerissen, ist uns aber auch sehr wichtig. Der HIT-6 wurde schon angesprochen. Vielleicht gibt es vom pharmazeutischen Unternehmer oder auch von der AkdÄ nochmals ein paar Erklärungen für das doch große multidimensionale Konzept. Der HIT ist ja doch recht knapp, vergleichbar mit dem EQ-5D, so könnte man fast sagen. Vielleicht kann man noch ein paar Worte dazu sagen, warum dies aus Ihrer Sicht, also der Sicht von Unternehmer und AkdÄ, Lebensqualität misst. Das würde uns doch noch mal interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Der HIT-6, den wir in unseren Studien verwenden, leitet sich aus einem größeren Fragebogen ab. Der HIT-6 wurde demnach herunterkondensiert – so würde ich jetzt einmal so sagen –, um ihn in Studien für die Patienten besser anwendbar zu machen. Er leitet sich aus einem Fragebogen ab, der initial

mit 54 Domänen gespickt war, die auch die klassischen Domänen der Lebensqualität abfragen. Der HIT-6 ist damit der Konsens, um diese Domänen eben auf einen kleineren Fragebogen einzudampfen, der dann sowohl in den klinischen Studien als auch in der Klinik von den Ärzten verwendet werden kann und keinen allzu großen Zeitaufwand für den Patienten darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Die AkdÄ war auch noch angesprochen. – Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wir hätten uns ebenfalls ein etwas umfassenderes Instrument gewünscht, aber in diesem Rahmen empfanden wir es als adäquat und auch angemessener, das der Lebensqualität zuzuordnen und nicht der Morbidität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich würde vor allen Dingen aufgrund der Praktikabilität für den HIT-6 plädieren. Der MIDAS, auch einer dieser Fragebögen, ist von den Patienten immer nur mit Erklärung auszufüllen, und auch die Interpretation ist schwierig. Der HIT-6 geht schnell, er ist sehr veränderungssensitiv. Wir setzen ihn in der Klinik bei Aufnahme und Entlassung ein und können damit gut Effekte erkennen. Er ist einfach alltagstauglich und hat sich in den klinischen Studien und im Alltag weitgehend durchgesetzt, als einfaches und schnelles Instrument, das auch in der Realität angewendet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht noch mal ganz kurz. Ich meine, die Länge ist ja nicht immer entscheidend dafür, das Richtige zu messen. Man findet in der Literatur aber eher, dass dieser Fragebogen Funktionalität und Produktivität misst, nicht aber Lebensqualität. Das war uns noch einmal wichtig. Ich glaube, die Antworten sind auch schon ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gendolla, bitte.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Ich könnte noch etwas aus der Praxis zurückmelden: Das ist aber das, was Patienten interessiert. Sie interessiert Funktionalität und Arbeitsfähigkeit enorm; denn unter deren Einschränkung leiden Migränepatienten. Der HIT-6 ist derjenige Fragebogen, den die meisten Praxen in Deutschland anwenden und mitlaufen lassen. Er ist also aus praktischer Sicht ein wunderbares Instrument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Biester, dann Frau Müller, Herrn Heckemann und Frau Schütt.

Frau Biester: Ich wollte direkt zu diesem Punkt noch etwas sagen und anschließend meine andere Frage stellen. Wir haben in unserer Dossierbewertung auch nicht infrage gestellt, dass das ein guter Fragebogen wäre. Er erfasst wichtige Dinge für den Patienten; das haben wir ebenfalls nicht infrage gestellt. Wir stellen infrage, dass er Lebensqualität misst; das ist der Punkt. Dass es ein praktikabler, guter Fragebogen ist, steht gar nicht zur Debatte.

Meine andere Frage schloss sich noch an das Thema episodische Migräne und chronische Migräne an und bezog sich darauf, ob man unterschiedliche Effekte erwarten würde. Da habe ich zu dem Einsatz von Botox eine Frage, die auch primär an die Kliniker geht: Würde

man denn, wenn man Patienten mit Botox vorbehandelt hat oder nicht, da unterschiedliche Effekte erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Das kann ich wohl ganz gut beantworten. Wir haben ja Patienten, die mitunter für neun Monate oder zwölf Monate mit Botulinumtoxin behandelt worden sind, auf Erenumab umgestellt, weil sie eben die Kriterien des Nichtansprechens auf vier Prophylaxen erfüllen, und davon haben alle Patienten von der Umstellung profitiert. Die Antwort ist also: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Biester? – Bitte.

Frau Biester: Wie viele waren das?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): 20 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich möchte einschränkend dazu sagen: Es gibt ja keine Studie dazu, und das ist nicht spezifisch untersucht. Deshalb sind unsere Beobachtungen natürlich Einzelbeobachtungen aus einer Praxis. Das muss man meines Erachtens in dieser Hinsicht relativieren.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Ja, aber es gibt im Moment in Deutschland auch gar nicht mehr Informationen über diese sehr, sehr schwer zu behandelnde Patientenpopulation. Wer mit Botulinumtoxin behandelt wird, der wird ja in Deutschland erst dann behandelt, wenn er Nichtansprechen auf zwei Prophylaxen gehabt hat und wenn er die Diagnose chronische Migräne erfüllt, also mindestens acht Migränetage, 15 Kopfschmerztage, und in der Realität sind die Leute schwerer betroffen; die haben einfach 30 Tage pro Monat, wenn sie in das Botox-Programm kommen. Insofern nennen Sie einen wichtigen Punkt: Das wird unsere nächste spannende Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Das heißt, man weiß nicht, ob die Patienten, wenn sie mit Erenumab behandelt werden und vorher mit Botox oder eben nicht mit Botox behandelt wurden, unterschiedliche Effekte zeigen. Also, da kann man sich überhaupt nichts vorstellen?

(Frau Dr. Gendolla [DG Schmerzmedizin] und Herr Prof.
Dr. Reuter [EHF] schütteln den Kopf)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich protokolliere jetzt: Nein. – Es gab Kopfbewegungen von Frau Dr. Gendolla und auch von Herrn Reuter, glaube ich. Das werten wir jetzt als Nein.

(Heiterkeit)

– Ja, die Sitzungsleitung muss ja optimiert werden. – Jetzt Frau Müller, Herr Heckemann und Frau Schütt. – Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zu zwei schon diskutierten Komplexen noch eine Frage. Ich beginne mit der Übertragbarkeit auf die chronische Migräne, weil das gerade diskutiert wurde. Es wurde soeben vom GKV-Spitzenverband angesprochen, für die chronische Migräne lägen keine Daten vor, mit Einschränkung; es gibt ja hier eine Überschneidung im Anwendungsgebiet. Meine Frage an die Kliniker betrifft Folgendes: Meiner Kenntnis nach liegen überhaupt nur für Botox, das ja auch nur so zugelassen ist, und für Topiramat Daten für eine Wirksamkeit in der Indikation chronische Migräne vor. Das heißt, wenn man sozusagen dieses Kriterium anlegen will, dann hätte man sehr wenige Optionen. Für all die anderen Optionen, die ja teilweise überhaupt Voraussetzung für die Anwendung von Botox beispielsweise sind, gibt es nicht wirklich einen Wirksamkeitsnachweis in dieser Indikation, sondern es wird genau das gemacht, was hier besprochen wurde: Es wird sozusagen von der Wirksamkeit bei der episodischen Migräne übertragen. Könnten Sie dazu etwas sagen? – Dann habe ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Das ist im Prinzip richtig. Für das Amitriptylin gibt es eine nachträgliche Auswertung einer älteren Studie. Das wurde 2011 publiziert, die Daten waren 20 Jahre alt, und man hat nachgeguckt, wer in den alten Amitriptylin-Studien auf Amitriptylin angesprochen hat. So hat man sich der Subgruppe derjenigen Patienten genähert, die danach, soweit das aus den Daten herauszuholen war, einer chronischen Migräne entsprächen. Da konnte man zeigen, dass Amitriptylin einen Effekt hat. Das deckt sich mit unseren Erfahrungen. Für das Metoprolol und die anderen Beta-Blocker sind die Daten schlecht oder nicht vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein; das war eigentlich die Frage, die ich hatte. Es wird also sonst, wenn man chronische Migräne mit diesen Wirkstoffen behandelt, auch sozusagen übertragen. – Das war die eine Frage.

Mit meiner anderen Frage kehre ich noch einmal zu denjenigen Therapieoptionen zurück, die bestehen, bevor man in diesem Anwendungsgebiet III ist, zur konkreten Situation für die Kliniker: Es handelt sich ja in der Regel oder überwiegend um Frauen im gebärfähigen Alter; das wurde ja hier schon gesagt. Es gibt ein gewisses Nebenwirkungsspektrum; gerade bei Beta-Blockern ist es ja bekannt. Jetzt ist meine Frage: Wie viele Patientinnen kennen Sie, die wirklich für all diese Optionen aus der Wirkstoffgruppe der Beta-Blocker, für Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin, das aber in Deutschland noch nicht so lange zugelassen ist, und gegebenenfalls für Valproinsäure – Botox lasse ich in diesem Fall einmal außen vor – infrage kommen, auch unter dem Aspekt, dass es eben bei Valproinsäure – es ist ja bekannt, dass es ein teratogenes Potenzial hat –, aber auch bei Topiramat dieses teratogene Potenzial gibt und es nach meiner Kenntnis in dieser Patientengruppe trotz der entsprechenden Vorschriften in der Fachinformation doch immer wieder zu ungeplanten Schwangerschaften kommt? Also, wie viele der Optionen kommen infrage, oder gibt es eine substanzielle Gruppe, für die ein Großteil oder alle dieser Optionen infrage kommen, auch vom Nebenwirkungsprofil her, oder ist das eher die Ausnahme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gaul, Herr Lempert.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Dazu kann ich ganz kurz Stellung nehmen. Da wir überwiegend chronische, schwer betroffene Patienten behandeln, haben wir – ich denke, das ist bei den anderen ähnlich – natürlich jetzt nach Marktzulassung erst einmal die Gruppe derjenigen Patienten angefangen zu behandeln, die schwerstbetroffen sind und – dies gilt für meine Patienten – die alles durch hatten oder harte Kontraindikation für die anderen Substanzen hatten. Ich glaube, die Patienten, mit denen man angefangen hat, entsprechen diesen Auswahlkriterien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Man handhabt das ja pragmatisch. Oft sind es ja relative Kontraindikationen, sei es die Gewichtszunahme unter Flunarizin oder der Blutdruckabfall unter einem Beta-Blocker. Wenn man sieht, dass man in eine solche Falle steuert, dann wird man eher sehr vorsichtig und zurückhaltend, was die Zieldosis und was das Tempo der Aufdosierung angeht. Das heißt, das ist keine Alles-oder-Nichts-Entscheidung, sondern man bespricht mit dem Patienten: Wie hoch ist der Leidensdruck? Bist du dafür auch bereit, möglicherweise Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen oder einen Versuch zu machen und dann abubrechen, wenn es relevante Nebenwirkungen gibt? – Insofern hat man in der Regel durchaus die Chance, drei oder vier Substanzen durchzuprobieren, auch wenn man sie nicht alle bis zur allgemeinen Maximaldosis ausreizt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla, dann Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Zum Thema Nebenwirkungen und Kontraindikationen noch eine kleine Ergänzung: Kontraindikationen sind ja zum Teil subjektiv. Subjektiv bestehende Angst vor einer Gewichtszunahme wäre, glaube ich, für keinen Arzt in Deutschland, der Migränepatienten behandelt, eine harte Kontraindikation. Vielmehr wäre das erst einmal die Frage der Beratung, sodass man sagt: Okay, das ist eine lange bestehende Substanz. Die gebe ich Ihnen, und ich gehe davon aus, die wird auch super helfen. Wenn etwas passiert, sind wir sofort in Kontakt. – Ich empfinde Nebenwirkungen im klinischen Alltag sogar als super, weil das ja zeigt, dass die Substanz überhaupt irgendetwas bewirkt. Wir wissen bei oralen Prophylaktika, dass sie auch erst nach vier bis sechs Wochen vernünftig funktionieren werden. Es ist klinisch ein super Zeichen, wenn jemand irgendetwas zurückmeldet, weil sich dann etwas bewegt. Die harten Kontraindikationen für Beta-Blocker, für Flunarizin, sind wirklich Depressionen und vielleicht Parkinson in der Vorgeschichte für Flunarizin, Kontraindikation ist fehlende Antikonception für Valproat und Topiramat, aber so richtig super harte – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ja, genau, darauf wollte ich noch einmal hinaus. Das teratogene Potenzial ist für Sie – – Sie verlassen sich darauf, dass das funktioniert?

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Nein, nein, nein!

Frau Dr. Müller: Zur Depression habe ich auch noch mal eine Frage. Sie hat ja eine relativ hohe Prävalenz in der Bevölkerung. Wie häufig haben Sie diese Konstellation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gendolla und dann Herr Lempert.

Frau Dr. Gendolla (DG Schmerzmedizin): Also, ich verlasse mich natürlich nicht darauf. Ich sage es einmal so: Ich versuche durchaus, auf ausreichende Kontrazeption hinzuweisen, bzw. entscheide mich einfach nie für Valproat in der Migräneprophylaxe. Ich habe in Vorbereitung für heute einmal durchgesehen, wie bei uns die Zahlen sind. Komorbiditäten sind häufig – Depressionen und Migräne oder Angst und Migräne –, und sie nehmen wir in der Klinik oder in der Praxis so wahr.

Aber was mich jetzt überrascht hat, ist Folgendes: Man weiß ja nie: Was ist die eine Seite oder die andere Seite der Medaille? Ist jemand eher depressiv, oder ist jemand eher migränekrank? Was mich bei einigen Patienten überrascht hat, ist tatsächlich, dass sich durch eine vernünftige Prophylaxe, durch eine Reduktion der Attackenfrequenz, die Stimmung bzw. die Fähigkeit von Leuten verbessert, wieder planerisch an ihre Zukunft heranzugehen, den nächsten Monat zu planen. Was bei Migräne nicht so schlimm ist, sind diejenigen Tage, an denen man Attacken hat. Vielmehr ist das, was die Leute bei Migräne wirklich beeinträchtigt, die Angst vor der kommenden Attacke. Das trägt manchmal das Mäntelchen Depression oder Angst; aber in Wirklichkeit haben sie einfach Angst vor einem Funktionsausfall.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das teratogene Risiko nehmen wir natürlich sehr ernst. Ich glaube, es ist hier Konsens, dass man dann, wenn ein solches Risiko besteht, extrem zurückhaltend ist und Valproat praktisch heraus ist. Es dauerte aber über 30 Jahre und brauchte umfangreiche Register, um das teratogene Risiko von Valproat richtig zu erkennen und einzuschätzen. Darüber, ob CGRP bzw. ein CGPR-Antagonist nicht möglicherweise auch teratogene Risiken hat, werden wir hier sicherlich auch noch reden müssen. Es gibt Hinweise dafür aus dem Tierversuch, und es braucht sicher ein sehr sorgfältiges Monitoring über eine längere Zeit: Nach unserer Einschätzung sollten möglichst alle Schwangerschaftsverläufe unter Erenumab überwacht und die Daten dazu zusammengetragen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Darf ich nochmals nach Topiramate fragen, danach, wie Sie mit dessen teratogenem Potenzial umgehen?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das ist ja nicht in gleicher Weise etabliert wie bei Valproinsäure; aber es ist natürlich auch eine Substanz, hinsichtlich derer man weiter sehr wachsam sein, Daten sammeln und sich als Arzt auch bewusst sein muss, welche Risiken man eingeht, eine Substanz, bei deren Verordnung man im Zweifelsfall mit dem Patienten selbstverständlich Klartext spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heckemann und dann Frau Schütt.

Herr Dr. Heckemann: Ich will noch einmal auf ein Thema zurückkommen, das ganz am Anfang angesprochen wurde. Der pU sagt, er stelle sich eigentlich vor, dass es einen Verordnungsausschluss für die ersten beiden Gruppen geben solle. – Sie haben es doch insofern in der Hand, als Sie ja doch – ich vermute einmal, dass das technisch möglich ist – Ihre Zulassung freiwillig einschränken könnten. Das wäre doch die viel sicherere Methode.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Es handelt sich ja um eine europäische Zulassung, und die Zulassung wird auf Basis der Studie erteilt, die im Vergleich zu Placebo oder Best Supportive Care durchgeführt wurde. Es gibt also durchaus Daten, aber eben nicht im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die hier gewählt wurde. Insofern ist eine Einschränkung auf eine andere Patientenpopulation im Zulassungsprozess nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch eine Frage bezüglich der Akutmedikation. Konnten Sie in Ihrer Studie zeigen, dass die Reduktion der Akutmedikation Vorteile für die Patienten brachte? Das sollte sich ja in der Nebenwirkung oder in der Lebensqualität äußern. Konnten Sie in diesen Endpunkten Vorteile für die Patienten sehen?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Was in dieser wie in allen anderen Studien nachgewiesen wurde, ist der Fakt, dass die Anzahl der eingenommenen Akutmedikation eins zu eins mit den Migränetagen zurückgeht. Es gibt keine spezifische Auswertung für Triptan-Responder oder für Leute, die zum Beispiel Triptan nehmen, ob sich die Lebensqualität anders entwickelt als für die Gesamtpopulation. Von daher kann man sagen: Die Lebensqualitätsentwicklung oder Morbidität und alle anderen Parameter gehen eins zu eins mit der Gesamtpopulation einher und stellen auch eine klare Verbesserung dar. Aber es gibt keine Subgruppenauswertung; sie gibt es nur hinsichtlich der kardiovaskulären Nebenwirkungen, der gefühlten Nebenwirkungen, und sie sind alle nicht unterschiedlich zwischen der Triptan-Population zu der Population der Nicht-Triptan-Akutmedikation in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schütt, Nachfrage; dann Herr Ermisch.

Frau Dr. Schütt: Ich habe dann noch eine zweite Frage. Sie bezieht sich auf ein etwas anderes Gebiet. Im Dossier zeigen Sie die Reduktion der Anzahl der Migränetage pro Monat. Haben Sie auch Daten, wie sich die Migräne unter Erenumab entwickelt, abgesehen von der Anzahl der Tage? Wie sieht die Intensität der Anfälle aus, ändert sie sich? Kann sie schwerer werden, bleibt sie gleich? Wird sie eventuell anders?

Eine weitere Frage bezieht sich auf die Begleitsymptomatik der Migräne. Dazu haben Sie auch in den Zulassungsstudien Sachen wie Aura, Übelkeit etc. erhoben. Dazu liegt uns jetzt nichts vor. Was können Sie dazu sagen, wie sich diese Begleitsymptome unter Erenumab entwickeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Maier-Peuschel, bitte.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ganz kurz auf Ihre Frage, die sich eigentlich auf die klassischen Symptome bezieht, die von der Akutmedikation beeinflusst werden: Die Schmerzintensität des Anfalls und auch die Übelkeit wird ja meist durch Akutprophylaktika, zum Beispiel mit MCP, behandelt. Das ist nichts, was jetzt initial in den Bereich der Prophylaxe fiel; denn dadurch, dass sich die Zahl der Migränetage verringert, ergibt sich

natürlich eine Reduktion der Begleitsymptomatik. Die Begleitsymptome an sich sind eher eine Domäne, die durch die Akutmedikation beeinflusst werden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Aus Ihrer Antwort schließe ich, dass die Intensität der Migräne von Erenumab nicht beeinflusst wird, dass es also gleich bleibt, oder dass Sie es nicht wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel und dann Herr Reuter.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Wir haben die Intensität auch über das Schmerztagbuch erhoben. Eine signifikante Beeinflussung durch Erenumab hat sich, abgesehen von der Reduktion der Over-all-Migräne, nicht ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Und wie ist es bei den Begleitsymptomen? Das sind ja Sachen, die Sie auch in den Zulassungsstudien erhoben und ausgewertet haben. Was können Sie analog dazu sagen, wie sich das in der LIBERTY-Studie entwickelt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): In den Zulassungsstudien hatten wir dasselbe Tagebuch laufen wie in der LIBERTY-Studie; es wurden dieselben Domänen abgefragt. Das waren, wie Sie schon erwähnt haben, eben die Schmerzintensität, unterteilt in schwach, mittel und stark, sowie Übelkeit, Aura und Photo-/Phonophobie. Das alles wurde abgefragt. Über alle Studien hinweg hat sich gezeigt, dass es keinerlei Beeinflussung gab, weder in die eine noch in die andere Richtung, eben abgesehen davon, dass es insgesamt durch die Reduzierung der Migränetage weniger geworden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Reuter.

(Herr Prof. Dr. Reuter [EHF]: Nein!)

– Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Angesichts Ihrer Antworten komme ich doch nochmals darauf zurück, was Herr Heckemann angesprochen hat. Das klang jetzt so, als würde die Zulassung mit der Studie vom Himmel fallen. Aber Sie haben ja gezielt diese breite Population angestrebt; Sie haben ja diese Studie so entworfen. Sie haben auch den Antrag auf genau das gestellt, was Sie mit den vier Migränetagen bekommen haben. Von daher ist schon interessant, dass Sie allein aufgrund der ökonomischen Erwägung sagen: Es ist halt blöd, und wir wissen selber, dass wir für die ersten größeren Populationen keinen Zusatznutzen zeigen können. Deswegen beantragen wir den erst gar nicht in unserem eigenen Dossier, und deswegen hätten wir es jetzt gern ausgeschlossen. – Das ist ja vom Ablauf her ein bisschen eigentümlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Wir haben ja in den Zulassungsstudien gezeigt, dass Erenumab bei den Patienten der gesamten zugelassenen Population wirksam ist. Der spezifische

deutsche Zulassungs- oder Erstattungsprozess ist halt so, wie er ist, und da gibt es im Moment eben andere zweckmäßige Vergleichstherapien, als die EMA zum Beispiel für die Zulassungsstudien akzeptiert. Mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir, wie gesagt, eine Studie begonnen. Seitdem die zweckmäßige Vergleichstherapie geklärt war, sind wir also dabei, Daten zu generieren.

Insofern kann ich mich nur wiederholen: Aufgrund der sehr extremen Verteilung der Patientenpopulation erscheint es uns schwierig, hier durch eine Mischpreisbildung eine Lösung zu finden. Insofern ist das unser Vorschlag, wie man hier vorgehen könnte. In der Zwischenzeit sind wir dabei, Daten für diese Patientenpopulation I zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Wasmuth, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Um das noch zu ergänzen: Wir erheben gerade aktuell Daten für diese Population I, die dann den G-BA-Kriterien und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Man hat hier mal wieder ein Problem im Zulassungsverfahren gesehen, dass quasi bis zum Schluss der Zulassungstext unklar ist. Sprich, hätten wir die HERMES-Studie früher angefangen, so hätte sie garantiert nicht den Kriterien entsprochen, und dann hätten wir hier diskutiert, ob sie denn der Zulassung entspricht; denn wir hätten sie garantiert nicht nach diesem Label hier gemacht. Von daher tun wir unser Möglichstes, hierzu möglichst schnell Evidenz zu generieren. Das wird aber einfach noch einen Moment dauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Genau nach diesem Moment wollte ich jetzt fragen: Wie lange dauert es, bis diese Daten für die Patientenpopulation I da sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön; jetzt haben wir Frau Maier-Peuschel.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Die Studie ist jetzt am 22. Februar in Deutschland gestartet, und wir hoffen, dass sie entsprechend schnell rekrutiert. Dann sollten möglichst in einem Jahr – – Jetzt schaue ich meine Kollegen an: Spätestens im Jahr 2021 sollten uns die Daten vorliegen, sodass wir sie entsprechend einreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Nachfrage. Ist das jetzt eine für das AMNOG geplante Studie, weil Sie sagen, „in Deutschland gestartet“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maier-Peuschel: Ja.

Frau Dr. Maier-Peuschel (Novartis): Ja, das ist tatsächlich eine Studie, die wir ganz spezifisch passend zum AMNOG-Verfahren gestaltet haben, wobei wir uns hier auch ganz stark an den Vorgaben des G-BA orientiert, die Fachinformationen entsprechend berücksichtigt und natürlich auch im Vorfeld eine Beratung durch den G-BA angefragt und bekommen haben, sodass die Studie wirklich passend zugeschnitten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe nur eine formale Frage an den Hersteller: Was wurde Ihnen denn im Scientific Advice geraten? Ich frage dies, weil Sie sagen, Sie seien von dem, was die EMA produziert hat, überrascht gewesen. Dazu gibt es ja den Scientific Advice, damit man auch über die zweckmäßige Vergleichstherapie spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich kann jetzt nicht mit Sicherheit sagen, ob es bei der EMA einen Scientific Advice gab; das müssten unsere Zulassungskollegen sagen. Auf jeden Fall wurden von der EMA die Placebo-kontrollierten Studien tatsächlich akzeptiert. Es ist genau das Thema, dass diese Placebo-kontrollierten Studien für die Populationen I und II ja eben die Vergleichstherapie nicht treffen. Dies ist der Grund, warum wir die HERMES-Studie durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue nochmals in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. – Herr Kress, dann können Sie, wenn Sie möchten, eine kurze Zusammenfassung vortragen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ja, danke. – Wir haben mit Erenumab zum ersten Mal eine spezifische Migräneprophylaxe zur Verfügung. Sie ist bei Migränepatienten mit mehreren erfolglosen Therapien wirksam und sicher. Die Daten der LIBERTY-Studie lassen sich auf die episodische und chronische Migräne übertragen, und die LIBERTY-Studie bildet die Patientenpopulation der Gruppe III aus unserer Sicht ausreichend ab. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität für alle Patienten der Population III. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier in der letzten guten Stunde diskutiert worden ist, beraten. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-145 Erenumab

Stand: September 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Erenumab zur Migräneprophylaxe

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05.05.2015): Off-Label Indikation für Valproinsäure: Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (Beschluss des G-BA vom 27. November 2015)
- Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie - Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Valproinsäure in der Darreichungsform Retardtabletten (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat): Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel (Beschluss des G-BA vom 21. April 2016)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab kein ATC-Code	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Migräne-Prophylaxe
Metoprolol C07AB02 (generisch)	– Migräneprophylaxe (Metoprolol Succinat-CT 47,5 mg/ 95 mg/190 mg Retardtabletten)
Propranololhydrochlorid C07AA05 (generisch)	– Migräneprophylaxe (Propranolol-GRY® 40 mg Tabletten)
Flunarizin N07CA03 (generisch)	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.
Topiramat N03AX11 (generisch)	Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03AX01 BOTOX® Allergan	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4).
Amitryptilin N06AA09 Saroten®	Migräneprophylaxe (treatment to prevent migraine)

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Inhalt

Systematische Recherche:.....	5
Indikation:.....	6
G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	9
Systematische Reviews.....	16
Leitlinien	35
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	52
Literatur:.....	53

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Migräneprophylaxe durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.03.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 642 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Abkürzungen:

AE	Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
AED	Antiepileptika (Anti-Epileptic-Drugs)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CM	Chronische Migräne
CrI	Credible Interval
EM	Episodische Migräne
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
MAM	Menstrually Associated Migraine
MD	Mean Difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OnaBoNT	Onabotulinumtoxin
OR	Odds Ratio
QoL	Lebensqualität
RR	Relatives Risiko
SEM	Standardfehler (Standard Error of the Mean)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WHO	World Health Organization

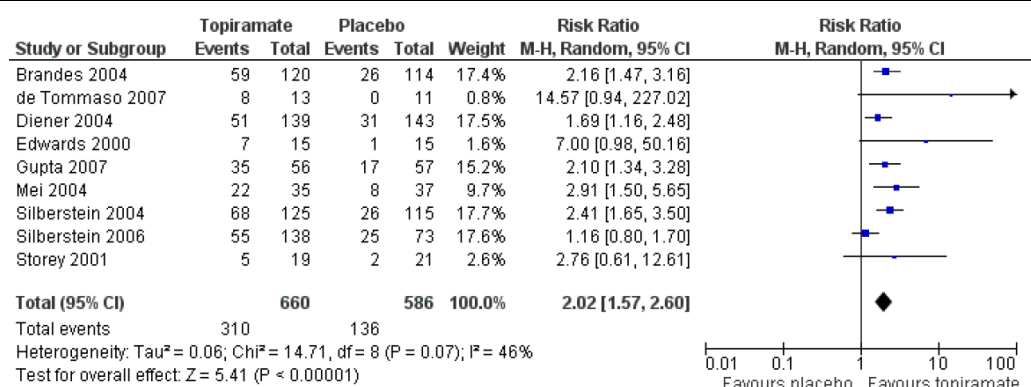
G-BA Beschlüsse

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [2]. Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die Änderung der 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 11. November 2010 (BAnz. S. 4 003), beschlossen: I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt: „V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter 1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. b) Behandlungsziel: Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%) c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Metoprololtartrat (Ph.Eur.), Propanololhydrochlorid, Flunarizin, Topiramat, Dihydroergotamin(mesilat) d) Spezielle Patientengruppe: Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, 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. e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [1]. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter	Beschluss vom 27.11.2015 I. Ziffer V. des Teil A der Anlage VI wird wie folgt geändert: 1. Der Nummer 1 Buchstabe a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):“ wird der Satz „Weiterhin liegen keine Hinweise für die Wirksamkeit von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe auch Anlage VI Teil B Nr. VII).“ angefügt. 2. Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe:“ wird wie folgt geändert: a) Dem Wortlaut werden folgende Sätze vorangestellt: „Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden.“ b) Nach dem Wort „Missbildungen“ werden die Angaben „ , Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen“ eingefügt. c) Nach dem Satz endend auf die Wörter „eine effektive Methode der

	Kontrazeption erforderlich ist.“ wird der Satz „Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.“ eingefügt. 3. Nummer 1 Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten.“ wird wie folgt gefasst: „- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen. - Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird. - Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.“
--	---

Cochrane Reviews

Linde M et al., 2013 [8]. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews	1. Fragestellung To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of topiramate for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine.																																																																																																										
	2. Methodik Population: Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne. Patienten mit chronischer Migräne ausgeschlossen Intervention: Topiramate Monotherapie, Dosis zwischen 50-200mg Komparator: Placebo, keine Intervention, andere aktive pharmakologische Intervention, nicht pharmakologische Intervention, Dosisvergleich Endpunkte: Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechen (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit), QoL, UE Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Cochrane Datenbank, Medline, Embase bis Januar 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool																																																																																																										
	3. Ergebnisdarstellung 9 RCTs mit hohem Risk of Bias Topiramate vs. Placebo <u>Kopfschmerzhäufigkeit</u> (9 Studien, 1737 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramate vs. Placebo (mean difference (MD) -1.20; 95% confidence interval (CI) -1.59 to -0.80; $I^2=39\%$). Statistisch signifikanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg) <table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">Topiramate</th><th colspan="3">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Brandes 2004</td><td>3.5</td><td>3.5</td><td>120</td><td>4.5</td><td>2.9</td><td>114</td><td>13.1%</td><td>-1.00 [-1.82, -0.18]</td><td rowspan="9"></td></tr><tr><td>de Tommaso 2007 (1)</td><td>4.5</td><td>1.5</td><td>13</td><td>8.3</td><td>3.2</td><td>11</td><td>3.3%</td><td>-3.80 [-5.86, -1.74]</td></tr><tr><td>Diener 2004 (2)</td><td>-1.6</td><td>2.6</td><td>139</td><td>-0.8</td><td>2.5</td><td>143</td><td>18.0%</td><td>-0.80 [-1.40, -0.20]</td></tr><tr><td>Diener 2007 (3)</td><td>4.97</td><td>3.85</td><td>253</td><td>5.82</td><td>4.36</td><td>257</td><td>15.2%</td><td>-0.85 [-1.56, -0.14]</td></tr><tr><td>Edwards 2000</td><td>2.63</td><td>2.54</td><td>9</td><td>3.92</td><td>2.63</td><td>11</td><td>2.7%</td><td>-1.29 [-3.56, 0.98]</td></tr><tr><td>Gupta 2007</td><td>-4.21</td><td>2.63</td><td>56</td><td>-2.16</td><td>2.71</td><td>57</td><td>10.5%</td><td>-2.05 [-3.03, -1.07]</td></tr><tr><td>Lipton 2011</td><td>-6.6</td><td>3.5</td><td>159</td><td>-5.3</td><td>3.6</td><td>171</td><td>14.2%</td><td>-1.30 [-2.07, -0.53]</td></tr><tr><td>Silberstein 2004</td><td>3.3</td><td>2.9</td><td>125</td><td>4.6</td><td>3</td><td>115</td><td>14.5%</td><td>-1.30 [-2.05, -0.55]</td></tr><tr><td>Storey 2001</td><td>3.31</td><td>1.65</td><td>19</td><td>3.83</td><td>2.06</td><td>21</td><td>8.5%</td><td>-0.52 [-1.67, 0.63]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>893</td><td></td><td></td><td>900</td><td>100.0%</td><td>-1.20 [-1.59, -0.80]</td></tr></tbody></table> Heterogeneity: $\tau^2 = 0.13$; $\chi^2 = 13.16$, $df = 8$ ($P = 0.11$); $I^2 = 39\%$ Test for overall effect: $Z = 5.95$ ($P < 0.00001$)	Study or Subgroup	Topiramate			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Brandes 2004	3.5	3.5	120	4.5	2.9	114	13.1%	-1.00 [-1.82, -0.18]		de Tommaso 2007 (1)	4.5	1.5	13	8.3	3.2	11	3.3%	-3.80 [-5.86, -1.74]	Diener 2004 (2)	-1.6	2.6	139	-0.8	2.5	143	18.0%	-0.80 [-1.40, -0.20]	Diener 2007 (3)	4.97	3.85	253	5.82	4.36	257	15.2%	-0.85 [-1.56, -0.14]	Edwards 2000	2.63	2.54	9	3.92	2.63	11	2.7%	-1.29 [-3.56, 0.98]	Gupta 2007	-4.21	2.63	56	-2.16	2.71	57	10.5%	-2.05 [-3.03, -1.07]	Lipton 2011	-6.6	3.5	159	-5.3	3.6	171	14.2%	-1.30 [-2.07, -0.53]	Silberstein 2004	3.3	2.9	125	4.6	3	115	14.5%	-1.30 [-2.05, -0.55]	Storey 2001	3.31	1.65	19	3.83	2.06	21	8.5%	-0.52 [-1.67, 0.63]	Total (95% CI)			893			900	100.0%
Study or Subgroup	Topiramate			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI				Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																															
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																					
Brandes 2004	3.5	3.5	120	4.5	2.9	114	13.1%	-1.00 [-1.82, -0.18]																																																																																																			
de Tommaso 2007 (1)	4.5	1.5	13	8.3	3.2	11	3.3%	-3.80 [-5.86, -1.74]																																																																																																			
Diener 2004 (2)	-1.6	2.6	139	-0.8	2.5	143	18.0%	-0.80 [-1.40, -0.20]																																																																																																			
Diener 2007 (3)	4.97	3.85	253	5.82	4.36	257	15.2%	-0.85 [-1.56, -0.14]																																																																																																			
Edwards 2000	2.63	2.54	9	3.92	2.63	11	2.7%	-1.29 [-3.56, 0.98]																																																																																																			
Gupta 2007	-4.21	2.63	56	-2.16	2.71	57	10.5%	-2.05 [-3.03, -1.07]																																																																																																			
Lipton 2011	-6.6	3.5	159	-5.3	3.6	171	14.2%	-1.30 [-2.07, -0.53]																																																																																																			
Silberstein 2004	3.3	2.9	125	4.6	3	115	14.5%	-1.30 [-2.05, -0.55]																																																																																																			
Storey 2001	3.31	1.65	19	3.83	2.06	21	8.5%	-0.52 [-1.67, 0.63]																																																																																																			
Total (95% CI)			893			900	100.0%	-1.20 [-1.59, -0.80]																																																																																																			
<u>Ansprechen</u> (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit) (9 Studien, 1190 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramate vs. Placebo (OR 3.18; 95% CI 2.10 to 4.82; $I^2=46\%$). Statistisch singifkanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg)																																																																																																											



Lebensqualität (2 Studien): Topiramat 50mg (463 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für Migraine Specific Questionnaire (MSQ) sowie SF-36 körperliche Schmerzen; Topiramat 100mg (474 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ; Topiramat 200mg (458 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ und SF-36

Topiramat Dosisvergleich

Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat 100mg und 200mg im Vergleich zu 50mg. Kein Unterschied zwischen 100mg und 200mg.

Topiramat vs. aktiven Komparator

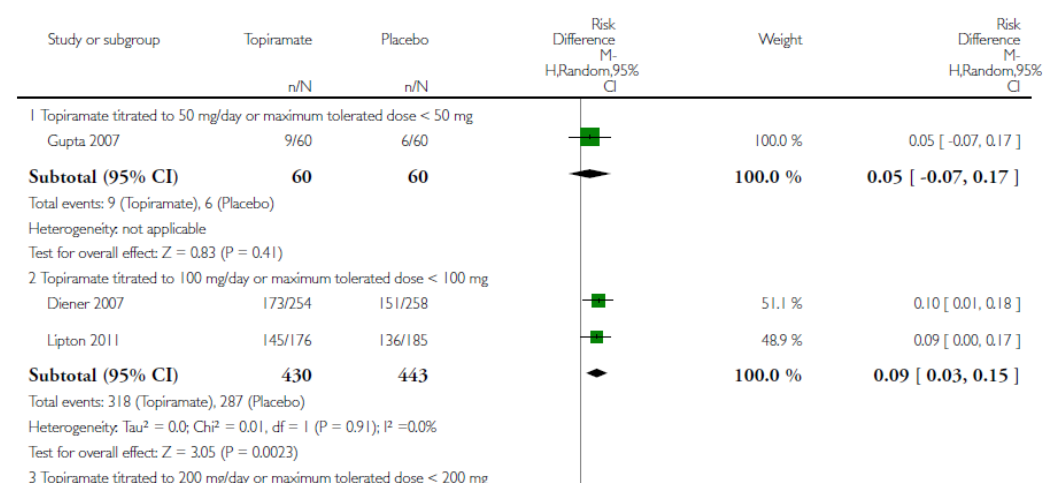
Sieben Studien verglichen Topiramat vs. einen aktiven Komparator:

- Amitriptylin (eine Studie, 330 Patienten);
- Flunarizin (eine Studie, 83 Patienten);
- Propranolol (zwei Studien, 342 Patienten);
- Sodium valproate (zwei Studien, 120 Patienten);
- Relaxation (eine Studie, 61 Patienten) (*nicht zugelassen*)

Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: kein statisch signifikanter Unterschied zu Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol; Statistisch signifikanter Vorteil von Topiramat vs. Valproinsäure (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22; $I^2=0\%$).

Sicherheit

Jedes UE:



	Silberstein 2006 126/140 51/73 Subtotal (95% CI) 140 73 Total events: 126 (Topiramate), 51 (Placebo) Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $Z = 3.39$ ($P = 0.00070$) 0.20 [0.08, 0.32] 100.0 % 100.0 % 0.20 [0.08, 0.32] -0.5 -0.25 0 0.25 0.5 Favours topiramate Favours placebo Statistisch signifikant häufiger traten in den Topiramat-Armen Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust, Gedächtnisstörungen und Fatigue auf. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren It can be concluded from this review that topiramate is of proven efficacy in migraine prevention and is suitable for routine clinical use. It must be stressed, however, that this review does not provide definite evidence for the efficacy of topiramate in the management of other aspects of the condition (eg, prodromal symptoms, aura symptoms). Likewise, the conclusions in this review cannot be extrapolated to chronic migraine, transformed migraine, or chronic daily headache. None of these conditions was considered for this review, as properly validated definitions are as yet lacking. Although adverse events were reported by a large proportion of study participants treated with topiramate, these were usually mild and of a non-serious nature. Thus it can be concluded that topiramate is reasonably well-tolerated.
Linde M et al., 2013 [9]. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews	1. Fragestellung To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine. 2. Methodik Population: Study participants were required to be adults (at least 16 years of age) and to meet reasonable criteria designed to distinguish migraine from tension-type headache Intervention: Included studies were required to have at least one arm in which valproate (valproic acid or sodium valproate or combination of the two, without concomitant use of other migraine prophylactic treatment) was given regularly Komparator: placebo, no intervention, active drug treatment (ie, with proven efficacy, not experimental), the same drug treatment with a clinically relevant different dose, and nonpharmacological therapies with proven efficacy in migraine Endpunkte: headache frequency, responders (patients with $\geq 50\%$ reduction in headache frequency), quality of life, and adverse events. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 15 January 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool 3. Ergebnisdarstellung Of 60 risk of bias items scored for the 10 studies, the majority of ratings were either 'unclear' (23 (38%)) or 'low' (20 (33%)) (Figure 1; Figure 2); we judged seven studies (Afshari 2012; Hering 1992; Jensen 1994; Kaniecki 1997; Kinze 2001; Klapper 1997; Mitsikostas 1997) as having a 'high' risk of bias for at least one item (Figure 2). One of these studies (Kinze 2001) was judged as having a high risk of bias for all six items assessed. Valproate versus placebo <u>Divalproex sodium:</u>

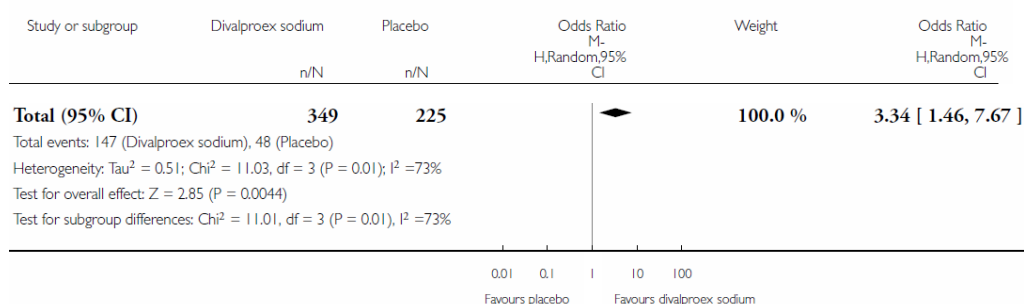
None of the four trials comparing divalproex sodium with placebo (Freitag 2002; Kaniecki 1997; Klapper 1997; Mathew 1995) reported sufficient data for us to calculate mean differences (MDs) for headache frequency, our preferred outcome measure. All four trials did, however, report data on responders. Analysis of these data showed, overall, that active treatment was significantly superior to placebo for this outcome (odds ratio (OR) 3.34; 95% confidence interval (CI) 1.46 to 7.67; 542 patients (one crossover study had 32 patients); Analysis 1.1). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are approximately twice as likely to experience a 50% reduction in headache frequency with divalproex sodium as with placebo. Details are as follows:

- The proportion of responders with divalproex sodium was 42% (147/349; range: 30% to 66%);
- The proportion of responders with placebo was 21% (48/ 225; range 14% to 24%);
- the risk ratio (RR) for divalproex sodium versus placebo was 2.18 (95% CI 1.28 to 3.72; Analysis 1.2);
- The number needed to treat (NNT) for divalproex sodium versus placebo was 4 (95% CI 2 to 11).

It is notable that the largest of the four studies analysed (Freitag 2002; 234 patients) found no significant difference between active treatment and placebo.

Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 1 ORs for responders (patients with $\geq 50\%$ reduction in headache frequency)



Sodium valproate

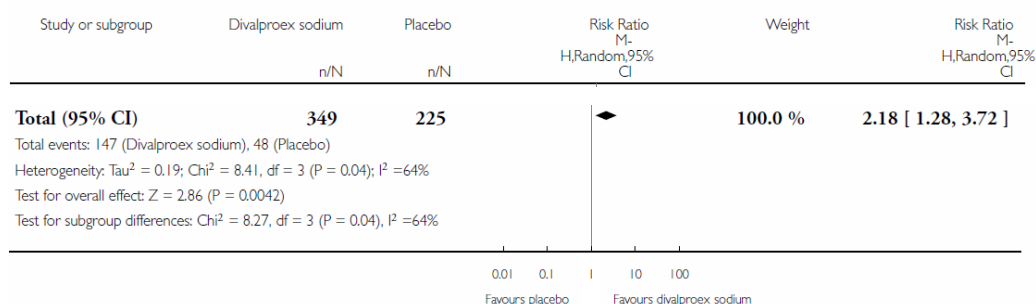
Two cross-over trials of sodium valproate (Hering 1992; Jensen 1994; 63 patients) showed a significant reduction in headache frequency (per 28-day period) in the active group compared to the placebo group (MD -4.31; 95% CI -8.32 to -0.30; Analysis 2.1). In clinical terms, the observed effect corresponds to a reduction in headache frequency of approximately four headaches per 28 days. The mean baseline headache frequency in the valproate group (reported only by Jensen 1994, and only for completers) was 6.1 headaches per 28 days.

One cross-over trial (Jensen 1994; 34 patients) reported data on responders; these showed that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome (OR 4.67; 95% CI 1.54 to 14.14; Analysis 2.2). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are nearly three times as likely to experience a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency with sodium valproate as with placebo. Details are as follows:

- The proportion of responders with sodium valproate was 50% (17/34);
- The proportion of responders with placebo was 18% (6/34);
- The RR for sodium valproate versus placebo was 2.83 (95% CI 1.27 to 6.31; Analysis 2.3);
- The NNT for sodium valproate versus placebo was 3 (95% CI 2 to 9).

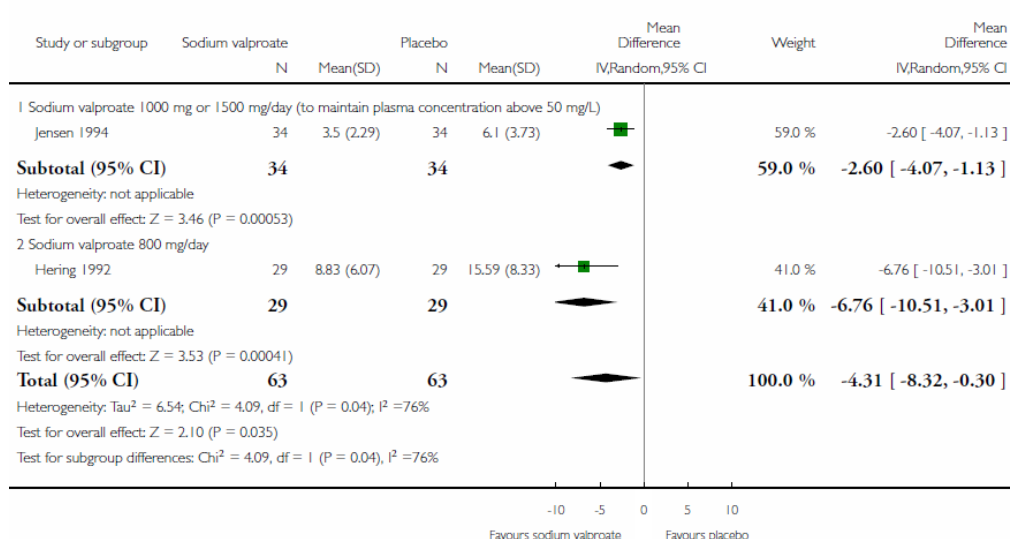
Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 2 RRs for responders (patients with $\geq 50\%$ reduction in headache frequency)



Comparison: 2 Sodium valproate versus placebo

Outcome: 1 Headache frequency (post-treatment)



Sodium valproate versus flunarizine

One parallel-group trial (Mitsikostas 1997) compared sodium valproate with flunarizine. There was no significant difference between sodium valproate and flunarizine in the proportion of responders (OR 1.07; 95% CI 0.28 to 4.12; 41 patients).

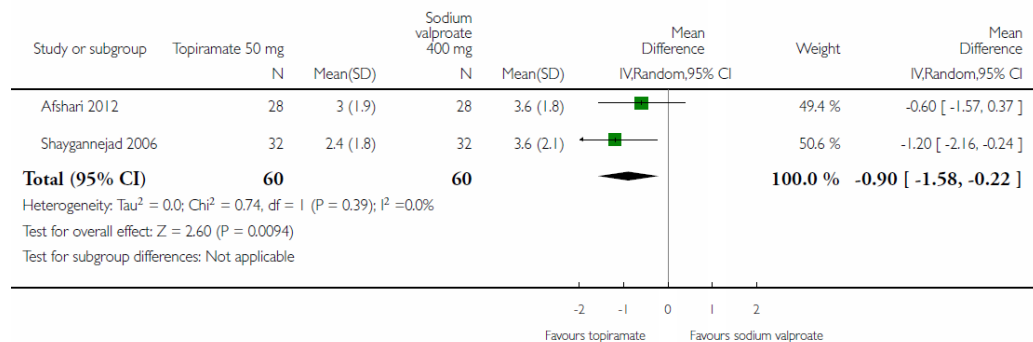
Divalproex sodium versus propranolol

A further (cross-over) trial using an active comparator examined divalproex sodium versus propranolol (Kaniecki 1997). There was no significant difference between treatments in the proportion of responders (OR 1.15; 95% CI 0.41 to 3.18; 32 patients).

Sodium valproate versus topiramate

Two fairly small studies compared topiramate 50 mg with sodium valproate 400 mg. Afshari 2012 did not demonstrate a significant difference in mean headache frequency during treatment (MD - 0.60; 95%CI -1.57 to 0.37; 56 participants). On the basis of their statistical analysis, the authors of Shaygannejad 2006 found no significant differences in efficacy between the two drugs. However, our analysis of post-treatment mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate (MD -1.20; 95%CI -2.16 to -0.24; 32 (cross-over) participants). The pooled results of these two studies indicate a significant difference between topiramate and sodium valproate, in favour of topiramate, for this outcome (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22). In clinical terms, the observed effect corresponds to a reduction in headache frequency of approximately one headache per 28 days with topiramate

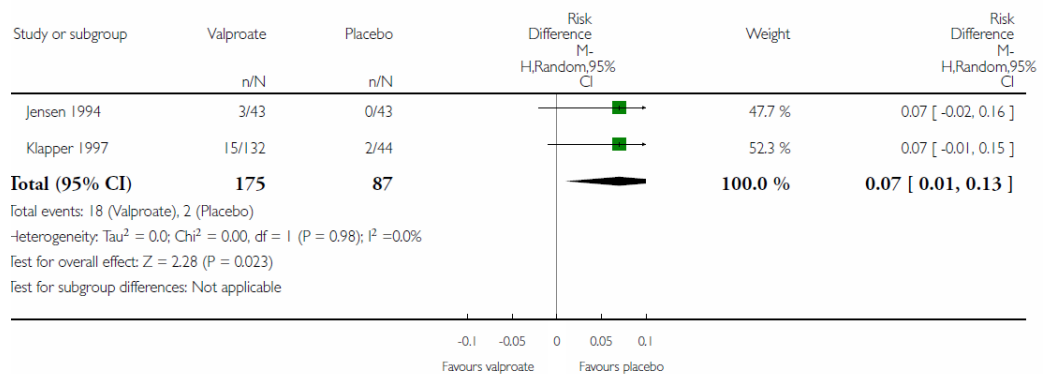
versus sodium valproate. The median baseline headache frequency in the topiramate groups of the two trials was 6.1 headaches per 28 days (mean 6.1; range: 5.4 to 6.8). It should be noted that the doses used in these two studies are not those used in routine clinical practice for the management of migraine.



Safety

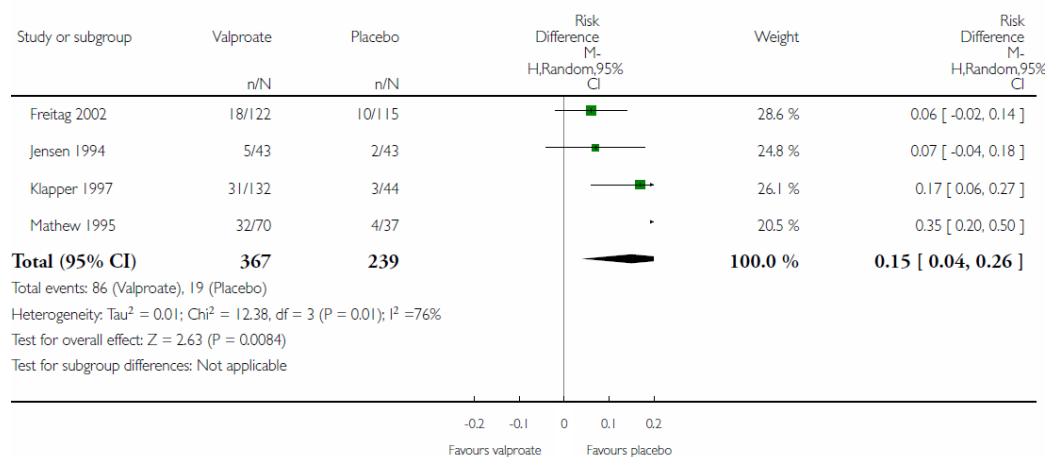
Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

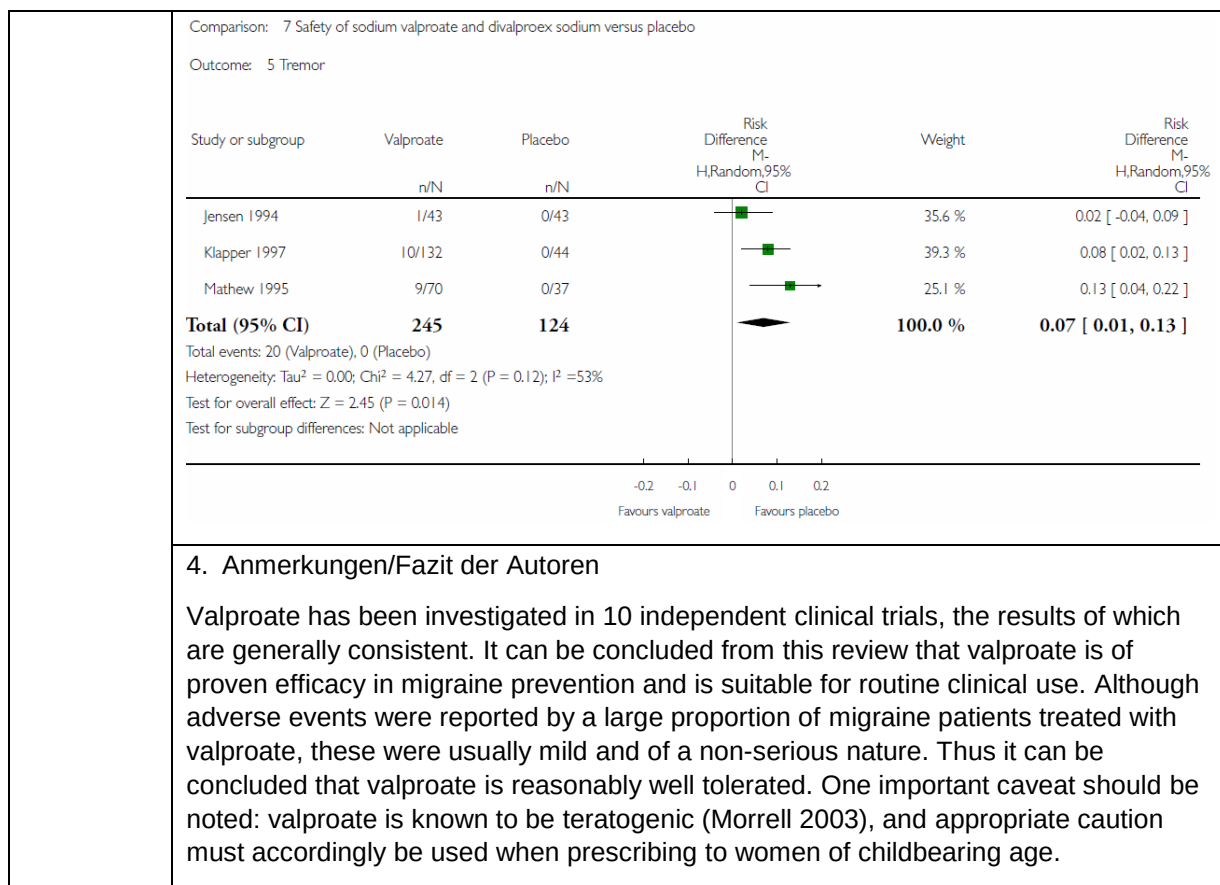
Outcome: 3 Dizziness/vertigo



Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 4 Nausea





Systematische Reviews

Guo Y et al., 2012 [3].

Meta-analysis of efficacy of topiramate in migraine prophylaxis

1. Fragestellung

To evaluate the treatment effects and safety of topiramate in migraine prophylaxis.

2. Methodik

Population: Migraine patients diagnosed by the criteria of ICHD-I (diagnose criteria 1.2.3 Treatment)

Intervention: topiramate 100–200 mg per day

Komparator: placebo

Endpunkte: Efficacy: responder rate (response defined as at least a 50% reduction in average monthly migraine frequency) and change in mean monthly number of migraine days. Adverse events: number of subjects exhibiting at least one adverse event.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995 – 05/2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scores

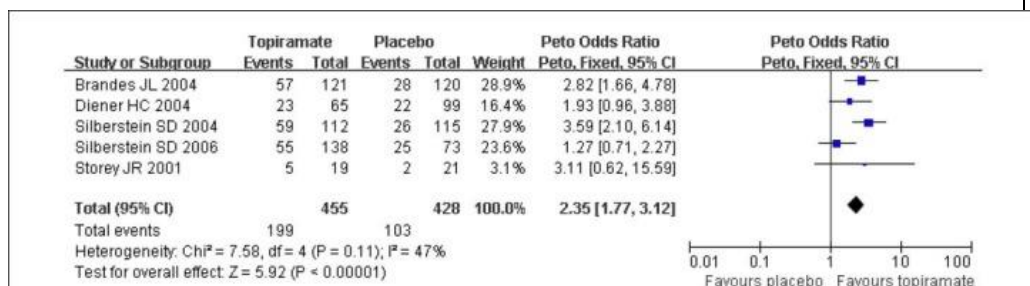
3. Ergebnisdarstellung

Studies	Subjects	Treatment	Dosage ^a (oral administration)	Course (week)	Number (T/C) ^b	Age (T/C)	Index
Brandes <i>et al</i> (2004) ^[4]	Migraine with/without aura	T/C	100/200 mg/d	26	121/120	12–65	Responder rate, change of mean monthly migraine days
Silberstein <i>et al</i> (2004) ^[5]	Migraine	T/C	100/200 mg/d	26	117/117	12–65	Responder rate
Silberstein <i>et al</i> (2007) ^[6]	Chronic migraine	T/C	100 mg/d	16	153/153	18–65	Change of mean monthly migraine days, adverse events
Silberstein <i>et al</i> (2006) ^[10]	Migraine with/without aura	T/C	200 mg/d	20	138/73	18–64	Responder rate
Storey <i>et al</i> (2001) ^[11]	Migraine with/without aura	T/C	200 mg/d	16	19/21	19–62	Responder rate
Diener <i>et al</i> (2004) ^[12]	Migraine with/without aura	T/C	100/200 mg/d	26	143/143	12–65	Responder rate, change of mean monthly migraine days
Diener <i>et al</i> (2007) ^[13]	Chronic migraine	T/C	100 mg/d	16	32/27	18–65	Change of mean monthly migraine days, adverse events
Silberstein <i>et al</i> (2009) ^[14]	Migraine with/without aura	T/C	100 mg/d	16	153/154	18–74	Adverse events

a: target dose: patients were started on topiramate or placebo 25 mg per day, and the daily dose was increased by 25 mg weekly until patient reached the target dose or their maximum tolerated dose. b: T: experimental group (topiramate); C: control group (placebo).

Comparison of effects of topiramate 200 mg/d and placebo on responder rate

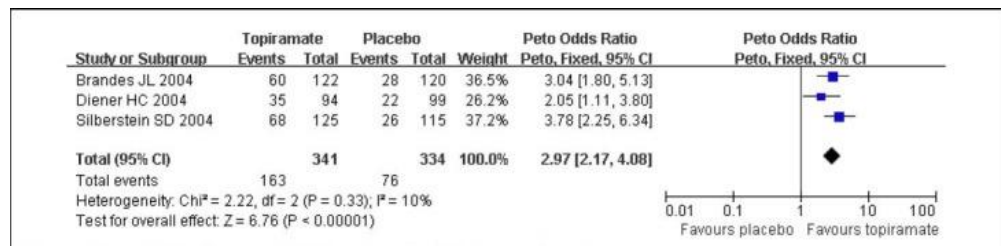
Regarding the comparison of topiramate 200 mg/d with placebo, five studies reported outcomes for responder rate. There was no significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 47\%$), and the data were calculated using a fixed effects model. Topiramate 200 mg/d was clearly superior to placebo with OR for a responder rate of 2.35 (95% CI: 1.77–3.12, $P < 0.01$; Figure 2).



Comparison of topiramate 100 mg/d with placebo on responder rate

Three studies reported outcomes for responder rate. There was no significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 10\%$, $P = 0.33$), and the data were calculated using the fixed effects model. Topiramate 100 mg/d was significantly superior to placebo with OR for a responder rate of 2.97 (95% CI: 2.17–4.08, $P < 0.01$; Figure

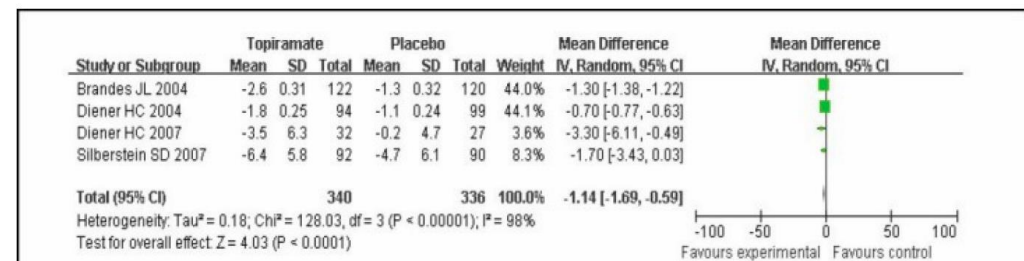
3).



Mean monthly migraine days after topiramate prophylaxis

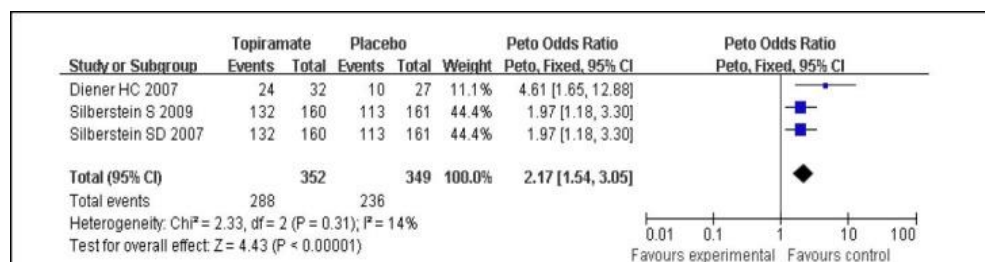
Regarding comparison of topiramate 100 mg/d with placebo, four studies reported outcomes for the change in mean monthly migraine days. The data were calculated using a random effects model because of significant heterogeneity among the studies (I² = 98%, P < 0.01). Topiramate 100 mg/d was significantly superior to placebo with MD for reduction of mean monthly migraine days (P < 0.01; Figure 4).

Figure 4



Adverse events

Regarding the comparison of topiramate (100 mg/d) with placebo, three studies reported the total incidence rate of adverse events. There was no significant heterogeneity among the studies (I² = 14%, P = 0.31), and the data were calculated using a fixed effects model. The total incidence rate of adverse events of topiramate 100 mg/d was higher than that of placebo (P < 0.01). The most common adverse events in the topiramate group were paresthesia, nausea, anorexia, weight loss, upper respiratory tract infection, and fatigue.



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the results revealed that topiramate is effective in migraine prophylaxis. The responder rate and reduction in mean monthly number of migraine days were found to be better in the treatment than in the placebo group, and the drug was found to be generally safe. As the number of included studies was small, and there was heterogeneity among studies, the conclusion requires confirmation in future. More high-quality randomized controlled clinical trials are needed to provide more robust evidence for the efficacy of topiramate in migraine prophylaxis.

5. Kommentare zum Review

	<i>Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation liegt bei 25-100mg</i>
Mulleners WM et al., 2015 [10]. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review.	1. Fragestellung The efficacy of several antiepileptics in the preventive treatment of episodic migraine in adults has been systematically reviewed. Because many trial reports have been published since then, an updated systematic review was warranted.
	2. Methodik Population: prevention of migraine; adults 16 years or older Intervention: Only drugs used for the treatment of epilepsy or status epilepticus, commercially available and suitable for outpatient use in either Europe or the United States (US) were considered. Komparator: placebo, no intervention, active drug or non-pharmacological treatments (with proven efficacy), and same drug treatments with a clinically relevant different dose. Endpunkte: headache frequency (both in continuous and dichotomous format), quality of life and adverse, events (AEs), obtained directly from patients, were collected. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 - 01/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Qualitätsbewertung der Studien: durchgeführt und Ergebnisse dargestellt, jedoch Instrument nicht benannt
	3. Ergebnisdarstellung Topiramat The combined analysis of nine trials showed a significant reduction in headache frequency in the active group compared to placebo of about one attack per 28 days. Likewise, patients were twice as likely to experience a $\geq 50\%$ reduction in frequency with topiramate as with placebo. The 100 and 200mg target doses were significantly superior to 50 mg in both outcomes, but did not differ from each other. The combined analyses of two studies found favorable results of topiramate across dose ranges for quality of life on various domains of the disease-specific MSQ, but the generic SF-36 was more equivocal (only two of 24 analyses pointed in this direction). Seven trials examined several doses of topiramate against active comparators (amitriptyline 50–100mg), flunarizine 5mg , propranolol 80mg and 160mg, sodium valproate 400mg and relaxation therapy. Mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate, and relaxation was superior in change from baseline in MSQ. It should be noted that most of these studies were probably not powered to detect superiority of any compound, and that the doses in some studies were lower than those used in routine clinical management.

Table 2. Topiramate main outcomes.

Efficacy against placebo

Responders (OR (95% CI))

3.18 (2.10, 4.82)

Frequency (MD (95% CI))

-1.20 (-1.59, -0.80)

Dose ranges vs placebo

Responders (OR (95% CI))

daily dose titrated up to

50 mg

100.0 % 2.35 [1.60, 3.44]

100 mg

100.0 % 3.49 [2.23, 5.45]

200 mg

100.0 % 2.49 [1.61, 3.87]



Frequency (MD (95% CI))

daily dose titrated up to

50 mg

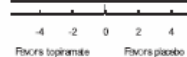
100.0 % -0.95 [-1.95, 0.04]

100 mg

100.0 % -1.15 [-1.58, -0.71]

200 mg

100.0 % -0.94 [-1.53, -0.36]



Quality of life

Daily dose titrated up to

	50 mg/d (MD (95% CI))	100 mg/d (MD (95% CI))	200 mg/d (MD (95% CI))
MSQ-role function restrictive	5.83 (2.25, 9.41)	10.08 (6.55, 13.60)	10.36 (6.68, 14.04)
MSQ-role function preventive	ns	6.39 (3.37, 9.41)	5.06 (1.87, 8.25)
MSQ-emotional function	4.58 (0.61, 8.54)	10.22 (6.31, 14.14)	8.45 (4.38, 12.52)
SF-36 role physical	ns	ns	8.59 (0.65, 16.52)
SF-36 bodily pain	4.35 (0.04, 8.66)	ns	ns

AEs

Daily dose titrated up to

	50 mg/d (NNH (95% CI))	100 mg/d (NNH (95% CI))	200 mg/d (NNH (95% CI))
Any AE	ns	11 (7, 33)	5 (3, 12)
Anorexia	ns	17 (10, 50)	12 (8, 20)
Fatigue	ns	25 (17, 100)	12 (8, 25)
Memory problems	ns	25 (17, 100)	12 (9, 17)
Nausea	ns	ns	17 (9, 50)
Paresthesia	ns	3 (2, 6)	2 (2, 3)
Taste disturbance	7 (5, 14)	14 (8, 100)	7 (5, 11)
Weight loss	25 (14, 100)	17 (11, 33)	11 (8, 14)
Withdrawals due to AE	2%-17%	8%-29%	11%-44%

MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey; NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

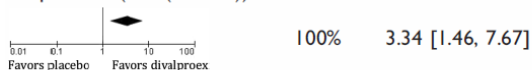
Valproat

Two cross-over trials of sodium valproate showed a significant reduction in headache frequency in the active compared to the placebo group of approximately four headaches per 28 days. Four placebo-controlled divalproex sodium trials showed that with active treatment patients are twice as likely to experience a >50% reduction in headache frequency. One trial found that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome. We have not identified any placebo-controlled studies reporting quality-of-life outcome measures. Comparisons with flunarizine and propranolol were not significantly different between treatments.

Table 3. Valproate main outcomes.

Efficacy

Responders (OR (95% CI))



Frequency (MD (95% CI))



Dose ranges: no pooled data

Quality of life

No pooled data

AEs

	NNH (95% CI)
Any AE	ns
Asthenia/fatigue	ns
Dizziness/vertigo	14 (8, 100)
Nausea	7 (4, 25)
Tremor	14 (8, 100)
Weight gain	ns
Withdrawal due to AE	8%–19%

MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval;
NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

AE rates for sodium valproate and divalproex sodium were higher than for placebo and resulted in withdrawal rates between 8% and 19%.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Both sodium valproate and topiramate significantly reduce mean monthly headache frequency approximately four and one days, respectively. Patients are more than twice as likely to have a >50% reduction in headache frequency with divalproex sodium or topiramate than with placebo. Topiramate significantly improves quality of life compared to placebo

It can be concluded from this review that sodium valproate, divalproex sodium, and topiramate are of proven efficacy in migraine prevention and are suitable for routine clinical use. Convincing evidence for efficacy differences with amitriptyline, flunarizine, propranolol or relaxation is lacking, although topiramate may be marginally better than valproate. One important caveat should be noted: These drugs are known to or may be teratogenic, and appropriate caution must be used when prescribing to women of child-bearing age.

Although AEs are reported by a large proportion of migraine patients treated with sodium valproate/divalproex sodium or topiramate, these are usually mild and of a non-serious nature. On a case-to-case basis, rational prescriber preferences may be appreciated because of differences in side effect profiles.

5. Kommentare zum Review

Heterogenität unzureichend dargestellt

Jackson JL et al., 2012 [6].

Botulinum toxin A for prophylactic

1. Fragestellung

To assess botulinum toxin A for the prophylactic treatment of headaches in adults.

- Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse für Migräne dargestellt -

2. Methodik

treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis.

Siehe auch:

Kim M et al., 2014 [7].

Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine

Population: Erwachsene Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne oder Spannungskopfschmerz. Ergebnisse wurden separat für episodische und chronische Migräne dargestellt.

Intervention: Botulinum Toxin A in Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Analgetika

Komparator: Placebo, keine Intervention, andere aktive pharmakologische Intervention, nicht pharmakologische Intervention

Endpunkte: Belastung durch Kopfschmerzen (definiert als die Häufigkeit der Kopfschmerzen mit der Intensität), Häufigkeit, Intensität, Schwere, Dauer, Verbesserung um $\geq 50\%$ des Kopfschmerzes, UE

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase und Cochrane Datenbank bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Für episodische Migräne: 10 (1938 Patienten); für chronische Migräne 7 Studien (795 Patienten) für Placebo-Vergleich, 300 für Topiramat-Vergleich, 250 für Amitriptylin-Vergleich)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias und Jadad Tool

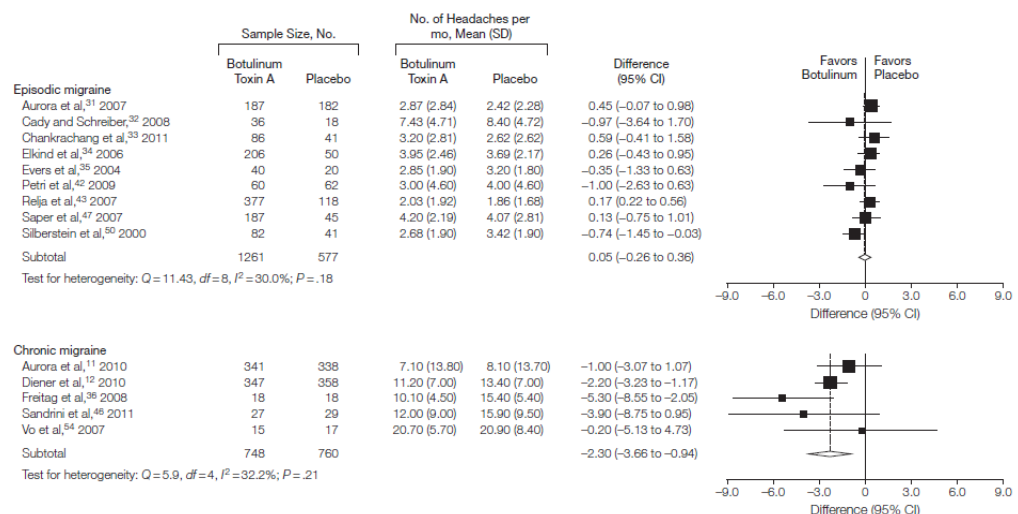
3. Ergebnisdarstellung

Botulinum Toxin A vs. Placebo

Reduktion der Kopfschmerzstage pro Monat:

Chronische Migräne (9 Studien): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Botulinum Toxin A vs. Placebo (MD -2.30 headaches per month; 95% CI, -3.66 to -0.94; $Q=5.9$, $df=4$, $I^2=32.2\%$; $P=.21$).

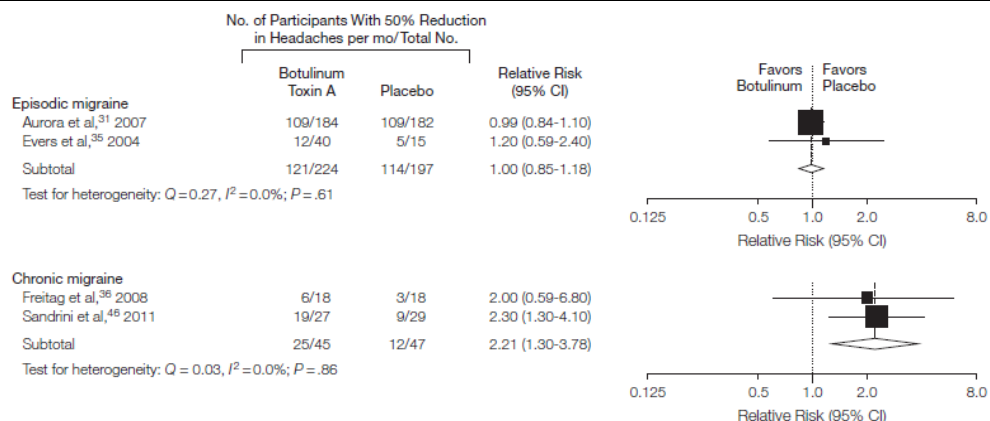
Episodische Migräne (5 Studien): Kein statistisch signifikanter Unterschied



Rückgang der Migränehäufigkeit um $\geq 50\%$ (4 Studien):

Chronische Migräne (2 Studien): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Botulinum Toxin A vs. Placebo (RR, 2.21; 95% CI, 1.30-3.78; $Q=0.03$, $I^2=0.0\%$; $P=.86$)

Episodische Migräne (5 Studien): Kein statistisch signifikanter Unterschied



Botulinum Toxin A vs. aktiven Komparator

Chronische Migräne: kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Amitriptylin, Topiramat oder Valproat

Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität:

There was no relationship between total Jadad score and outcomes or between Jadad scores of more than 3 vs 3 or less and study outcomes.

There was no relationship between the outcomes and intention-to-treat analysis ($P = .74$), concealed allocation ($P = .40$), adequacy of sequence generation ($P = .17$), industry sponsorship ($P = .16$), blinding ($P = .37$), or dropouts ($P = .40$).

Sicherheit (zusammen berichtet für Spannungskopfschmerz und Migräne)

Botulinum Toxin A führte statistisch signifikant häufiger zu UE, aber nicht zu höheren Abbruchraten.

Statistisch signifikant häufiger traten Blepharoptosis (RR 9,5; 95% CI, 4,7 bis 18,9), Muskelschwäche (RR 8,9; 95% CI, 2,5 bis 30,9), Nackenschmerzen (RR 4,7; 95% CI, 3,2 bis 6,9), Nackensteifigkeit (RR 3,2; 95% CI, 1,9 bis 5,6), Parästhesien (RR 3,3; 95% CI, 1,3 bis 7,9), und Spannen der Haut (RR 3,6; 95% CI, 1,6 bis 8,3).

Adverse Effect	No./Total No. of Participants		Relative Risk (95% CI)	Heterogeneity		
	Botulinum Toxin A	Placebo		Q	df	P, %
Any adverse effect	1672/2955	1268/2756	1.25 (1.14-1.36)	61.9	24	61.2
Withdrawals, any cause	1843/4630	1456/4606	1.04 (0.85-1.27)	16.74	22	0
Blepharoptosis	136/1797	13/1300	9.5 (4.7-18.9)	16.07	12	25.3
Bruising	8/784	12/757	0.73 (0.27-2.00)	5.44	6	0
Dizziness	24/1038	13/769	1.15 (0.55-2.43)	5.28	8	0
Injection site pain	66/1651	42/1334	1.00 (0.72-1.54)	14.56	15	0
Muscle weakness	358/1706	25/1077	8.9 (2.5-30.9)	77.28	11	85.8
Nausea	11/646	5/426	1.72 (0.55-5.40)	0.80	4	0
Neck pain	230/1205	30/828	4.7 (3.2-6.9)	5.09	5	1.8
Neck stiffness	56/395	16/372	3.2 (1.9-5.6)	1.30	3	0
Parasthesia	54/1794	18/1316	3.3 (1.3-7.9)	29.15	12	0
Skin tightness	30/580	7/508	3.6 (1.6-8.3)	0.93	4	0

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analyses suggest that botulinum toxin A may be associated with improvement in the frequency of chronic migraine and chronic daily headaches, but not with improvement in the frequency of episodic migraine. However, the association of botulinum toxin A with clinical benefit was small. Botulinum toxin A was associated with a reduction in the number of headaches per month from 19.5 to 17.2 for chronic migraine. There does not appear to be a difference in outcomes when botulinum toxin A is injected in a fixed schedule, when certain muscle groups are injected, or when botulinum toxin A is injected using a follow-the-pain method. We found no differences in outcomes between injecting once or performing 3 injections at 90-day

	intervals. There was no difference in the number of muscle groups injected or the total botulinum toxin A dose used and study outcomes.
He A et al., 2017 [4]. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis	1. Fragestellung we compared several preventative medications for migraine patients by using the approach of network meta-analysis (NMA)
	2. Methodik Population: migraine patients Intervention: Nicht spezifiziert, siehe Tabelle in der Ergebnisdarstellung Komparator: Nicht spezifiziert Endpunkte: monthly migraine headache days, headache frequency, the percentages of patients with at least 50% reductions in migraine attacks (efficacy), the number of patients with all adverse events such as nausea, somnolence or dizziness (safety) and the number of patients who withdrew from studies (tolerability). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht angegeben Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 32 RCTs (n = 6052) Qualitätsbewertung der Studien: Jaded scale
	3. Ergebnisdarstellung As suggested by both the node splitting method (P-value > 0.05) and net heat plots, there is no significant inconsistency between direct and indirect evidence for the majority of comparisons. Therefore, we concluded that the consistency model is valid in our NMA. Table 1 Studies identified for the NMA with interventions and outcomes evaluated

Author, Year	Center	Design	Blind	Mechanism of action	Intervention
Silberstein et al., 2013 [42]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo
Afshari et al., 2012 [41]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate
Lipton et al., 2011 [40]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Holroyd et al., 2010 [39]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Dodick et al., 2009 [38]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Amitriptylin
Ashtari et al., 2008 [37]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol
Silberstein et al., 2007 [36]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Gupta et al., 2007 [35]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Tommaso et al., 2007 [32]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Silberstein et al., 2006 [31]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Shaygannejad et al., 2006 [30]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate
Brandes et al., 2006 [29]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Silberstein et al., 2004 [28]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Mei et al., 2004 [27]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2004 [26]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol
Brandes et al., 2004 [25]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Freitag et al., 2002 [24]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Storey et al., 2001 [23]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Mathew et al., 2001 [22]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo
Klapper, 1997 [21]	Multi	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Kaniecki, 1997 [20]	Mono	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Propranolol

Diener et al, 1996 [19]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Bendtsen et al., 1996 [18]	Mono	Crossover	Double	Antidepressive	Amitriptyline vs. Placebo
Mathew et al., 1995 [17]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Hering and Kuritzky, 1992 [16]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Pradalier et al., 1989 [15]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Mikkelsen et al., 1986 [14]	Mono	Crossover	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Sadeghian and Motiei-Langroudi, 2015 [45]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Sarchielli et al., 2014 [44]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Nofal et al., 2014 [43]	Moni	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo

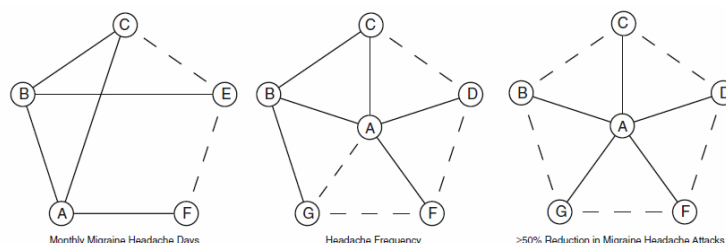


Fig. 2 Network plots of eligible comparisons of migraine intervention (monthly migraine headache days; headache frequency; $\geq 50\%$ reduction in migraine headache attacks). A: Placebo; B: Topiramate; C: Propranolol; D: Gabapentin; E: Amitriptyline; F: Divalproex; G: Valproate. Direct comparisons were connected by solid lines whereas indirect comparisons were connected by dashed lines

Pairwise comparison using conventional meta-analysis

A total of ten direct comparisons with respect to each endpoint were produced by using pairwise meta-analysis. Patients with topiramate exhibited significantly less average headache days, less headache frequency, a higher likelihood of at least 50% reduction compared to those with placebo (migraine headache days: -0.28 , 95% CI = -0.53 to -0.03 ; headache frequency: -0.31 , 95% CI = -0.45 to -0.17 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 2.33, 95% CI = 1.58–3.42). However, patients with topiramate appeared to have significantly higher risk of all-adverse events and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (all-adverse events: OR = 1.35, 95% CI = 1.06–1.73, withdrawal due to adverse events: OR = 2.08, 95% CI = 1.56–2.78). Patients with propranolol exhibited a significantly less average headache days but higher risk of all-adverse events, somnolence and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (migraine headache days: -0.29 , 95% CI = -0.49 to -0.09 ; all-adverse events: OR = 2.02, 95% CI = 1.05–4.08, somnolence: OR = 4.33, 95% CI = 1.21 to 15.53, withdrawal due to adverse events: OR = 1.87, 95% CI = 1.09 to 3.09).

Patients treated with amitriptyline or divalproex exhibited a reduced headache days or headache frequency as well as a better performance in at least 50% reduction in headache attacks compared to those with placebo (amitriptyline: headache frequency: -0.36 , 95% CI = -0.62 to -0.10 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 1.81, 95% CI = 1.03–3.20; divalproex: migraine headache days: -0.40 , 95% CI = -0.61 to -0.18 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 4.27, 95% CI = 1.30–13.99), however, this was offset by an increased risk of all-adverse events or nausea (amitriptyline: all-adverse events: OR = 2.20, 95% CI = 1.04–4.66; divalproex: nausea: OR = 2.23, 95% CI = 1.21–4.10). Besides that, we were not able to identify any significant results between direct comparisons produced by conventional meta-analysis.

Table 2 Relative treatment efficacy, safety and tolerability produced by pairwise meta-analysis

Comparison	Migraine headache days	Headache frequency	≥50% Reduction	All-adverse events	Nausea	Somnolence	Dizziness	Withdrawal	Withdrawal due to AEs
Placebo vs Topiramate	-0.28 (-0.53, -0.03)	-0.31 (-0.45, -0.17)	2.33 (1.58, 3.42)	1.35 (1.06, 1.73)	1.31 (0.97, 1.76)	1.38 (0.70, 2.74)	1.07 (0.54, 2.13)	1.05 (0.91, 1.21)	2.08 (1.56, 2.78)
Placebo vs Propranolol	-0.29 (-0.49, -0.09)	-1.17 (-2.89, 0.55)	1.37 (0.69, 2.70)	2.02 (1.05, 4.08)	1.64 (0.78, 3.47)	4.33 (1.21, 15.53)	1.27 (0.20, 8.08)	1.07 (0.76, 1.51)	1.87 (1.09, 3.19)
Placebo vs Gabapentin	-0.09 (-0.29, 0.10)	-0.34 (-0.69, 0.01)	1.36 (0.63, 2.95)	1.15 (0.87, 1.51)	0.92 (0.52, 1.64)	2.23 (1.11, 4.46)	3.13 (1.73, 5.66)	1.21 (0.82, 1.77)	1.57 (0.86, 2.88)
Placebo vs Amitriptyline	-	-0.36 (-0.62, -0.10)	1.81 (1.03, 3.20)	2.20 (1.04, 4.66)	0.33 (0.03, 3.34)	-	1.75 (0.47, 6.45)	-	2.00 (0.17, 22.93)
Placebo vs Divalproex	-0.40 (-0.61, -0.18)	-	4.27 (1.30, 13.99)	0.98 (0.71, 1.34)	2.23 (1.21, 4.10)	1.92 (0.32, 11.63)	-	1.61 (0.92, 2.82)	1.67 (0.70, 3.98)
Placebo vs Valproate	-	-	-	-	3.00 (0.59, 15.37)	-	2.00 (0.36, 11.26)	0.88 (0.29, 2.62)	0.97 (0.26, 3.56)
Topiramate vs Propranolol	-0.12 (-0.32, 0.08)	0.18 (-0.45, 0.81)	-	0.57 (0.36, 0.90)	0.81 (0.45, 1.45)	1.42 (0.68, 2.99)	-	0.66 (0.44, 0.99)	0.58 (0.37, 0.91)
Topiramate vs Amitriptyline	0.01 (-0.20, 0.22)	-	-	1.03 (0.76, 1.41)	0.70 (0.33, 1.49)	1.50 (0.82, 2.72)	1.26 (0.61, 2.57)	1.02 (0.70, 1.50)	1.14 (0.69, 1.88)
Topiramate vs Valproate	-	-	-	1.22 (0.54, 2.76)	1.00 (0.29, 3.48)	1.30 (0.44, 3.84)	-	0.67 (0.24, 1.88)	2000 (0.58, 18.16)
Propranolol vs Divalproex	-	-	-	1.36 (0.58, 3.16)	3.50 (0.67, 18.15)	-	1.00 (0.19, 5.33)	-	4.00 (0.42, 37.78)

Including both direct and indirect evidence in the NMA

Results produced by NMA are displayed in Table 3 which determined the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic migraine interventions by using both direct and indirect evidence. Patients with three interventions exhibited significantly less average migraine headache days compared with those treated by placebo (topiramate: -1.20, 95% CrI = -1.83 to -0.70; propranolol: -0.98, 95% CrI = -1.86 to -0.07; divalproex: -1.28, 95% CrI = -2.44 to -0.27; Table 3, Fig. 5). Moreover, patients with topiramate and valproate exhibited a significantly increased likelihood of at least 50% reduction in migraine headache attacks compared to those with placebo (topiramate: OR = 4.28, 95% CrI = 1.35 to 14.70; valproate: 11.38, 95% CrI = 1.31 to 111.11; Table 3, Fig. 5). Patients with topiramate or propranolol also exhibited significantly reduced headache frequency compared to those with placebo (topiramate: -1.17, 95% CrI = -1.98 to -0.35; propranolol: -1.37, 95% CrI = -2.49 to 0.29; Table 3, Fig. 5).

Table 3 Relative efficacy, safety and tolerability of migraine interventions produced by NMA

Migraine Headache Days	Placebo	Placebo	1.20 (0.70, 1.83)	0.98 (0.07, 1.86)	-	1.09 (-0.89, 3.13)	1.28 (0.27, 2.44)	-
	Topiramate	-1.20 (-1.83, -0.70)	Topiramate	-0.22 (-1.30, 0.67)	-	-0.10 (-2.03, 1.81)	0.09 (-1.16, 1.31)	-
	Propranolol	-0.98 (-1.86, -0.07)	0.22 (-0.67, 1.30)	Propranolol	-	0.13 (-2.02, 2.33)	0.31 (-1.05, 1.83)	-
	Gabapentin	-	-	-	Gabapentin	-	-	-
	Amitriptyline	-1.09 (-3.13, 0.89)	0.10 (-1.81, 2.03)	-0.13 (-2.33, 2.02)	-	Amitriptyline	0.21 (-2.08, 2.53)	-
	Divalproex	-1.28 (-2.44, -0.27)	-0.09 (-1.31, 1.16)	-0.31 (-1.83, 1.05)	-	-0.21 (-2.53, 2.08)	Divalproex	-
	Valproate	-	-	-	-	-	-	Valproate
Headache Frequency	Placebo	Placebo	1.17 (0.35, 1.98)	1.37 (0.29, 2.49)	1.20 (-0.87, 3.28)	-	0.60 (-1.18, 2.42)	0.84 (-0.81, 2.48)
	Topiramate	4.28 (1.35, 14.70)	Topiramate	0.21 (-0.88, 1.33)	0.05 (-2.20, 2.28)	-	-0.56 (-2.53, 1.39)	-0.32 (-1.76, 1.10)
	Propranolol	1.65 (0.25, 11.29)	0.38 (0.04, 3.70)	Propranolol	-0.17 (-2.45, 2.15)	-	-0.76 (-2.90, 1.32)	-0.53 (-2.33, 1.25)
	Gabapentin	1.59 (0.41, 6.93)	0.37 (0.06, 2.43)	0.96 (0.10, 10.96)	Gabapentin	-	-0.61 (-3.39, 2.12)	-0.36 (-3.01, 2.38)
	Amitriptyline	-	-	-	-	Amitriptyline	-	-
	Divalproex	2.63 (0.91, 8.79)	0.62 (0.12, 3.11)	1.58 (0.18, 14.74)	1.67 (0.26, 9.65)	-	Divalproex	0.24 (-2.21, 2.67)
	Valproate	11.38 (1.31, 111.11)	2.66 (0.22, 32.35)	7.00 (0.37, 128.51)	7.19 (0.51, 94.89)	-	4.30 (0.38, 52.31)	Valproate
All Adverse Events	Placebo	Placebo	2.44 (1.55, 3.88)	1.09 (0.47, 2.54)	1.66 (0.70, 4.01)	4.66 (1.74, 12.93)	1.13 (0.51, 2.57)	-
	Topiramate	1.37 (0.99, 1.94)	Topiramate	0.45 (0.18, 1.07)	0.69 (0.25, 1.89)	1.92 (0.72, 5.20)	0.46 (0.19, 1.15)	-
	Propranolol	1.13 (0.56, 2.24)	0.81 (0.44, 1.59)	Propranolol	1.53 (0.45, 5.26)	4.29 (1.24, 15.39)	1.04 (0.39, 2.75)	-
	Gabapentin	0.91 (0.47, 1.86)	0.67 (0.32, 1.43)	0.82 (0.32, 2.06)	Gabapentin	2.80 (0.75, 10.80)	0.68 (0.20, 2.19)	-
	Amitriptyline	0.80 (0.32, 1.84)	0.58 (0.24, 1.37)	0.71 (0.23, 1.89)	0.85 (0.27, 2.50)	Amitriptyline	0.24 (0.07, 0.85)	-
	Divalproex	3.04 (1.72, 6.47)	2.24 (1.13, 4.93)	2.79 (1.19, 6.48)	3.31 (1.31, 9.25)	3.83 (1.40, 12.81)	Divalproex	-
	Valproate	2.05 (0.75, 5.65)	1.53 (0.54, 4.07)	1.88 (0.53, 5.59)	2.27 (0.55, 7.43)	2.63 (0.63, 10.29)	0.67 (0.20, 2.32)	Valproate
Somnolence	Placebo	Placebo	1.36 (0.48, 3.76)	2.68 (0.39, 21.57)	2.68 (0.55, 14.14)	2.20 (0.20, 23.60)	2.95 (0.55, 13.06)	2.16 (0.25, 17.88)
	Topiramate	1.17 (0.48, 2.71)	Topiramate	1.98 (0.31, 15.33)	1.96 (0.32, 14.39)	1.58 (0.19, 14.47)	2.18 (0.31, 13.03)	1.56 (0.24, 10.53)
	Propranolol	1.40 (0.11, 17.00)	1.20 (0.09, 17.20)	Propranolol	1.01 (0.07, 12.38)	0.81 (0.04, 13.07)	1.09 (0.07, 10.90)	0.80 (0.04, 10.81)
	Gabapentin	3.69 (1.17, 9.63)	3.21 (0.74, 11.22)	2.64 (0.19, 35.35)	Gabapentin	0.83 (0.04, 12.96)	1.12 (0.10, 8.96)	0.80 (0.05, 11.62)
	Amitriptyline	1.63 (0.46, 6.07)	1.40 (0.44, 5.06)	1.17 (0.08, 18.83)	0.44 (0.10, 2.67)	Amitriptyline	1.43 (0.07, 20.34)	0.97 (0.05, 15.68)
	Divalproex	1.37 (0.05, 34.88)	1.18 (0.04, 35.19)	0.94 (0.11, 9.66)	0.38 (0.01, 11.64)	0.84 (0.02, 27.74)	Divalproex	0.73 (0.06, 10.84)
	Valproate	0.44 (0.04, 2.98)	0.37 (0.03, 3.27)	0.30 (0.01, 7.28)	0.12 (0.01, 1.13)	0.26 (0.02, 2.72)	0.29 (0.01, 15.46)	Valproate
Dizziness	Placebo	Placebo	1.36 (0.48, 3.76)	2.68 (0.39, 21.57)	2.68 (0.55, 14.14)	2.20 (0.20, 23.60)	2.95 (0.55, 13.06)	2.16 (0.25, 17.88)
	Topiramate	1.17 (0.48, 2.71)	Topiramate	1.98 (0.31, 15.33)	1.96 (0.32, 14.39)	1.58 (0.19, 14.47)	2.18 (0.31, 13.03)	1.56 (0.24, 10.53)
	Propranolol	1.40 (0.11, 17.00)	1.20 (0.09, 17.20)	Propranolol	1.01 (0.07, 12.38)	0.81 (0.04, 13.07)	1.09 (0.07, 10.90)	0.80 (0.04, 10.81)
	Gabapentin	3.69 (1.17, 9.63)	3.21 (0.74, 11.22)	2.64 (0.19, 35.35)	Gabapentin	0.83 (0.04, 12.96)	1.12 (0.10, 8.96)	0.80 (0.05, 11.62)
	Amitriptyline	1.63 (0.46, 6.07)	1.40 (0.44, 5.06)	1.17 (0.08, 18.83)	0.44 (0.10, 2.67)	Amitriptyline	1.43 (0.07, 20.34)	0.97 (0.05, 15.68)
	Divalproex	1.37 (0.05, 34.88)	1.18 (0.04, 35.19)	0.94 (0.11, 9.66)	0.38 (0.01, 11.64)	0.84 (0.02, 27.74)	Divalproex	0.73 (0.06, 10.84)
	Valproate	0.44 (0.04, 2.98)	0.37 (0.03, 3.27)	0.30 (0.01, 7.28)	0.12 (0.01, 1.13)	0.26 (0.02, 2.72)	0.29 (0.01, 15.46)	Valproate

Withdrawal									
Withdrawal due to AEs	Placebo	Placebo	1.10 (0.95, 1.38)	0.81 (0.63, 1.29)	1.17 (0.80, 2.08)	1.19 (0.68, 2.14)	1.68 (1.14, 3.67)	1.29 (0.48, 2.68)	
	Topiramate	2.33 (1.55, 3.45)	Topiramate	0.71 (0.54, 1.15)	1.04 (0.67, 1.87)	1.09 (0.60, 1.82)	1.48 (0.96, 3.36)	1.14 (0.42, 2.46)	
	Propranolol	1.51 (0.78, 2.94)	0.64 (0.32, 1.34)	Propranolol	1.54 (0.78, 2.63)	1.56 (0.68, 2.56)	2.09 (1.11, 4.52)	1.51 (0.49, 3.69)	
	Gabapentin	1.81 (0.71, 4.58)	0.78 (0.28, 2.18)	1.21 (0.38, 3.72)	Gabapentin	1.03 (0.43, 1.95)	1.32 (0.74, 3.37)	1.02 (0.33, 2.38)	
	Amitriptyline	2.69 (0.93, 7.57)	1.16 (0.43, 3.12)	1.80 (0.51, 5.84)	1.49 (0.35, 5.96)	Amitriptyline	1.32 (0.74, 3.73)	1.08 (0.35, 2.33)	
	Divalproex	2.25 (1.01, 5.49)	0.96 (0.41, 2.57)	1.50 (0.57, 4.26)	1.25 (0.38, 4.49)	0.83 (0.24, 3.40)	Divalproex	0.68 (0.22, 1.83)	
	Valproate	2.20 (0.68, 6.92)	0.96 (0.30, 2.97)	1.50 (0.39, 5.28)	1.25 (0.26, 5.38)	0.85 (0.17, 3.58)	0.99 (0.23, 4.28)	Valproate	

Row treatments were compared to column treatments in the lower diagonal whereas column treatments were compared to row treatments in the upper diagonal

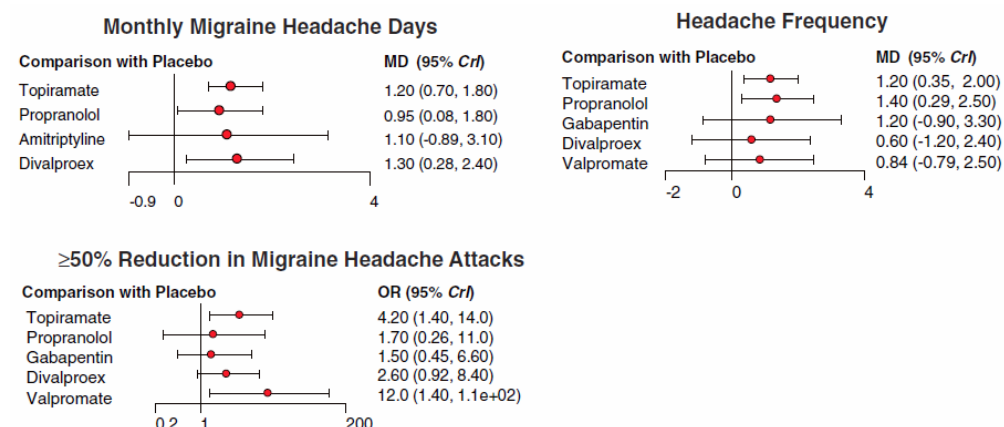


Fig. 5 Forest plots of summary effects (NMA) with respect to monthly migraine headache days, headache frequency and at least 50% reduction in migraine attacks

Propranolol, topiramate and gabapentin exhibited the largest three SUCRA values with respect to headache frequency. Moreover, valproate, topiramate and divalproex were more preferable than other interventions with respect to the endpoint of at least 50% reduction in migraine attacks. Overall, propranolol seemed to be the most desirable intervention when several endpoints were simultaneously considered

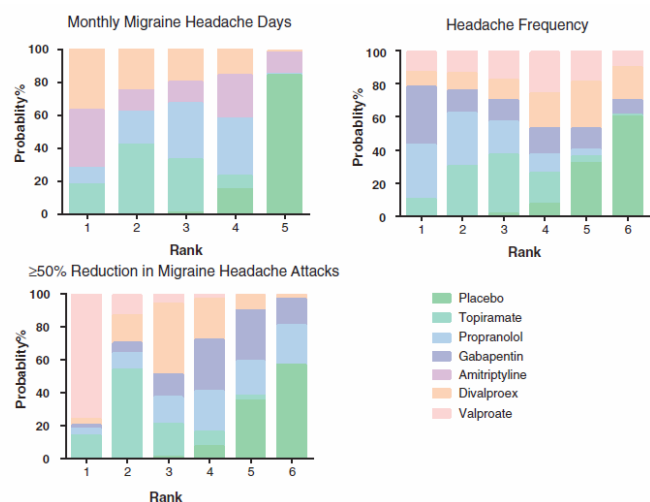


Fig. 8 Probability ranking plot of monthly migraine headache days, headache frequency and at least 50% reduction in migraine attacks

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Results of our NMA indicated that three interventions may be particularly efficacious for reducing the corresponding symptoms of migraine: divalproex, propranolol and valproate. In our study, divalproex ranked the highest with respect to the reduction of monthly headache days whereas propranolol appeared to be the most preferable intervention for reducing headache frequency. Moreover, our study also suggested that valproate exhibited superior performance with respect to at least 50% reduction in headache attacks.

Despite that some new findings have been suggested by our study, it is essential to

	discuss several key issues that may have impact on our conclusions. Firstly, we include both RCTs and crossover studies in our NMA; this may significantly increase the heterogeneity resulted from the design and implantation of different studies. Furthermore, the inclusion of crossover studies produced some extra confounding factors that were not presented in RCTs. For instance, a wash-out period between interventions is often used in crossover studies and the duration of the wash-out period may have significant impact on medication compliance as well as on the corresponding endpoints.
Jackson JL et al., 2015 [5]. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache.	1. Fragestellung To compare the effectiveness and side effects of migraine prophylactic medications. network meta-analysis
	2. Methodik Population: adults with migraine headaches of at least 4 weeks in duration. episodic migraines (< 15 headaches/ month), chronic migraine (>15 headaches/month) and chronic daily headache Intervention: nicht spezifiziert (migraine prophylactic medications) Komparator: Placebo oder aktive Kontrolle Endpunkt: nicht vorab spezifiziert Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 05/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 179 Placebo-kontrollierte Studien (n = 15.493), 53 nicht Placebo-kontrollierte, vergleichende Studien Qualitätsbewertung der Studien: JADAD and Cochrane Risk of Bias instruments - Nachfolgend werden nur Ergebnisse für in Deutschland zugelassene Wirkstoffe dargestellt. -
	3. Ergebnisdarstellung Studienqualität: By Jadad criteria, 34% of studies had scores ≤ 3.0, suggesting low quality, 39% had scores between 3 and 5 consistent with modest quality and only 37% had scores ≥ 5 suggesting high quality. Only 36% used an intention to treat analysis, 27% assessed compliance, 26% had concealed allocation, and 51% had adequate blinding. There was no difference in the overall effect sizes for placebo controlled trials using Jadad criteria as a scale ($p = 0.44$) or when coded as high, modest or low quality ($p = 0.37$), or when assessed by most of the specific Jadad or Cochrane Risk of Bias quality characteristics (compliance $p = 0.59$; blinding $p = 0.36$; adequacy of blinding $p = 0.50$, industry sponsorship $p = 0.52$; incomplete outcome reporting $p = 0.96$, reporting of withdrawals $p = 0.24$). Topiramate Topiramate has been evaluated in twelve placebo-controlled trials that reported outcomes at numerous time points and different doses (50, 100 and 200mg). Pooled results suggest that topiramate was more effective than placebo at all time points (4–24 weeks) and at all doses assessed. There was evidence that higher doses of topiramate was more effective than lower ones, with a stepwise increase as the dose increased from 50 to 100 to 200mg. For chronic migraine, 2 studies of topiramate suggested effectiveness for up to 16 weeks. In several studies (n = 8) topiramate was also demonstrated to be more effective than placebo at reducing migraine by more than 50%.

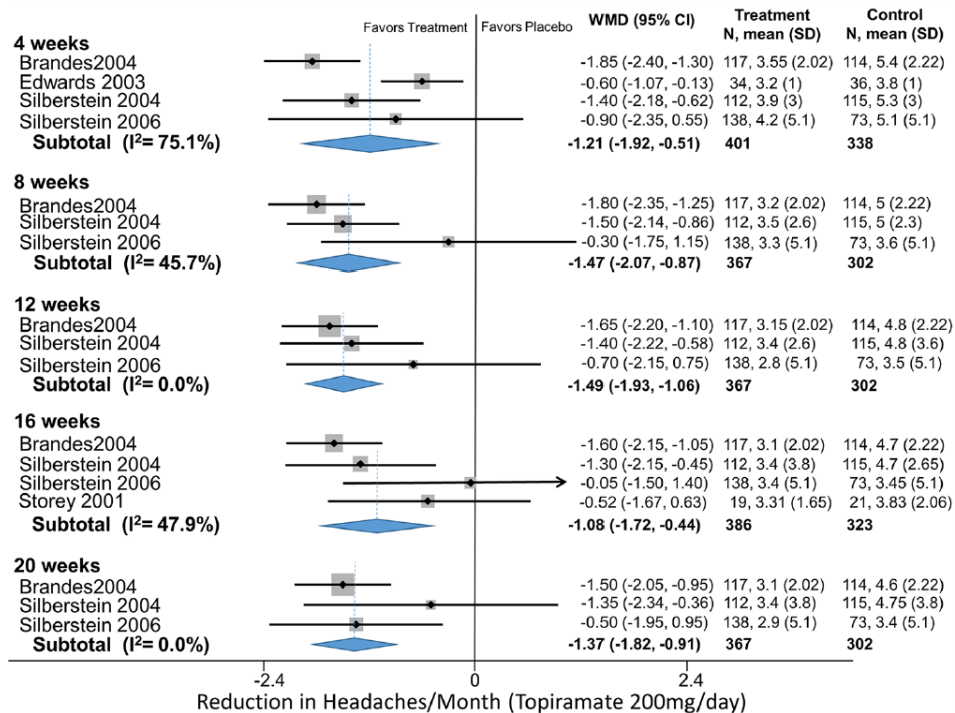


Fig 4. Topiramate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Valproate

Valproate also had been compared to placebo in six trials with multiple time points and varying doses (500-1500mg). Valproate was found to be more effective than placebo for episodic migraine at all time points assessed including 4, 8 and 12 weeks. However, unlike topiramate there was no evidence of a difference in response to increased doses (dose-response $p = 0.83$). Valproate was also found in numerous trials ($n = 5$) to reduce headaches by more than 50%.

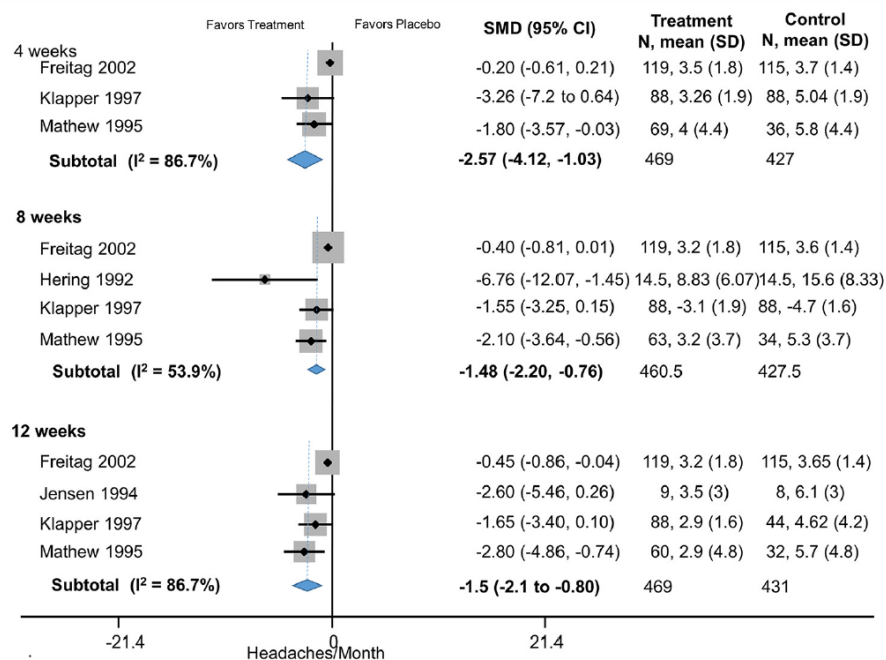


Fig 5. Valproate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Beta Blockers

There were 38 trials comparing beta-blockers to placebo with a total of 2019 participants, 37 focusing on episodic and 1 on chronic migraine headaches. The average rate of withdrawals was 18%. Study duration averaged 11 weeks (range 4–64) with a mean of 64 participants (range 20–568). The majority (82%) reported headache frequency four trials used headache index, and one duration. There were a variety of beta-blockers tested including acebutolol (n = 1), alprenolol (n = 1), atenolol (n = 3), bisoprolol (n = 1), metoprolol (n = 4), oxprenolol (n = 1), pindolol (n = 2), propranolol (n = 19) and timolol (n = 4). Beta blockers no more effective than placebo included acebutolol, alprenolol, bisoprolol, oxprenolol and pindolol. Beta-blockers superior to placebo for episodic migraine headaches included atenolol, metoprolol, propranolol and timolol. Seven studies found that propranolol reduced headache by 50% (Table 7). Neither atenolol (1 study) nor propranolol (2 studies) were effective for chronic migraine.

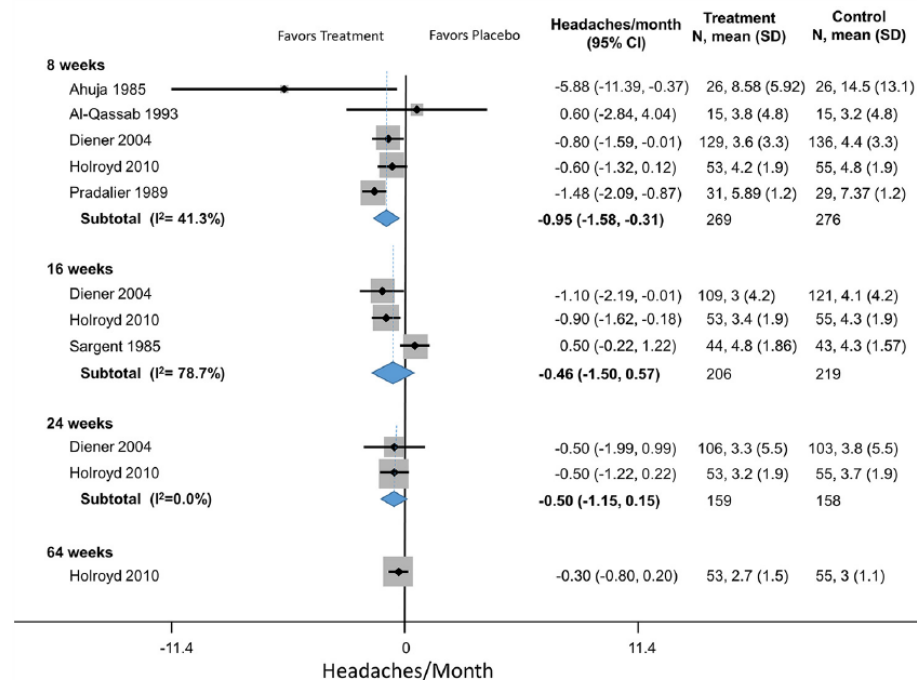


Fig 7. Propranolol compared to placebo for episodic migraine headaches.

Flunarizine

While classified as a calcium channel blocker, flunarizine has no influence on blood pressure and its side effect profile suggests that its site of action is on cellular receptors other than the calcium channel. Flunarizine is not available in the United States. There were 7 studies of episodic migraines, totaling 332 participants. Studies averaged 47 participants, 36.4 years in age, 77% women, 12.5 weeks in duration and 9% dropouts. Four studies reported headache frequency and three reported headache outcomes based on a headache index. Flunarizine was superior to placebo at 8 and 12 weeks, though not at 4 weeks. Only a single trial reported the likelihood of a 50% reduction in headache with flunarizine with insignificant results.

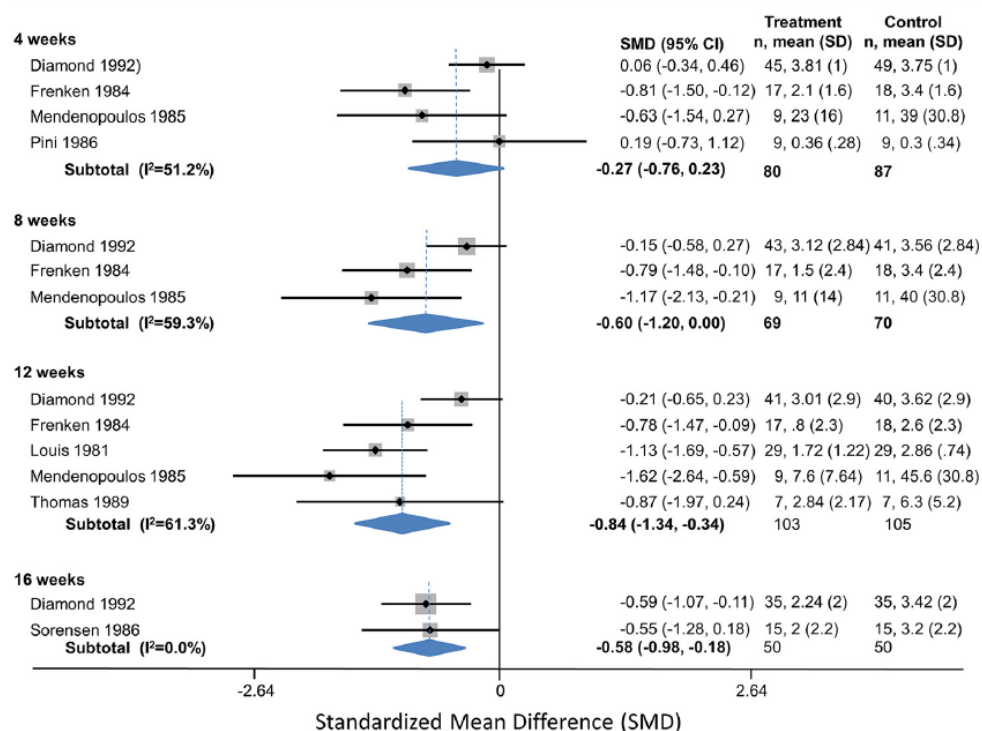


Fig 8. Flunarizine compared to placebo for episodic migraine headaches.

Comparative Effective Trials

Among beta-blockers, metoprolol was superior to clonidine, flunarizine and nifedipine and propranolol was better than femoxitine. Propranolol was equivalent to metoprolol, atenolol, nadolol as well as to flunarizine and topiramate. Among the anticonvulsants, topiramate was equivalent to flunarizine, lamotrigine and to valproate and valproate was equivalent to flunarizine.

Network Meta-analysis

Candidate drugs for the network meta-analysis were those drugs found effective for treatment of episodic migraine headaches with at least 3 randomized clinical trials. These included eleven different drugs used in prophylaxis of episodic migraine headaches. Indirect comparisons of these eleven individual drugs using meta-regression suggested that amitriptyline was more effective than several of the other drugs including candesartan ($p = 0.04$), fluoxetine ($p = 0.03$), propranolol ($p = 0.009$), topiramate ($p = 0.005$) and valproate ($p = 0.009$, Fig 12), and no different than atenolol ($p = 0.20$), flunarizine ($p = 0.06$), clomipramine ($p = 0.15$) or metoprolol ($p = 0.15$). The network meta-analysis found no differences between the other drugs in the relative effectiveness in the prophylaxis against migraine headaches. ($p = 0.21$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our data suggests that the current practice of tailoring prophylactic medication according to patient characteristics and expected side effects is a good approach. Patients with migraine headaches and hypertension should consider trials with a beta blocker. Patients with depression may benefit from either SSRI or TCA. Patients with restless leg syndrome or another indication for an anticonvulsant may benefit from topiramate or valproate. Our analysis suggests that amitriptyline is more effective than the other medications, this has not been confirmed in the limited number of direct comparative effectiveness trials that have been conducted. The placebo effect, that lasts through at least 12 weeks in our study, suggests that non-placebo controlled trials should not be performed. Nearly all studies of headache

	treatment were 24 weeks or less in duration, this is an important limitation since migraine is a chronic condition. 5. <i>Kommentare zum Review</i> <i>In der Netzwerk-Metanalyse sind auch Wirkstoffe eingeschlossen, die auf dem deutschen Markt keine Zulassung haben.</i>																																																												
Shamliyan TA et al., 2013 [15]. Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments.	1. Fragestellung Systematic review of preventive pharmacologic treatments for community-dwelling adults with episodic migraine 2. Methodik Population: Erwachsene mit episodischer oder chronischer Migräne Intervention: pharmakologische und nicht-pharmakologische Prophylaxemaßnahmen Komparator: Placebo, aktive Kontrolle, keine Kontrolle Endpunkt: Reduktion der Migränehäufigkeit um $\geq 50\%$, QoL, Nebenwirkungen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Medline, Cochrane Library und SCIRUS bis Mai 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 245 RCTs, 76 nicht randomisierte Studien Qualitätsbewertung der Studien: Bewertung der Studienqualität mittels Cochrane Risk of Bias Tool. 3. Ergebnisdarstellung Pharmakologische Prophylaxe vs. Placebo <table><tr><th>Active Preventive Treatment</th><th>Outcome</th><th>Sample</th><th>Relative Risk (95% CI)</th><th>Absolute Risk Difference (95% CI)</th><th>Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)</th></tr><tr><td>Onabotulinumtoxin A for chronic migraine</td><td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td><td>459</td><td>1.5 (1.2 to 1.8)</td><td>0.17 (0.08 to 0.26)</td><td>Low (medium ROB, imprecision)</td></tr><tr><td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td><td>100% decrease in migraine frequency</td><td>1,299</td><td>1.9 (1.0 to 3.4)</td><td>0.02 (-0.01 to 0.05)</td><td>Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)</td></tr><tr><td>Topiramate for episodic migraine</td><td>$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days</td><td>1,086</td><td>1.9 (1.1 to 3.1)</td><td>0.10 (-0.01 to 0.20)</td><td>Moderate (imprecision)</td></tr><tr><td>Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days</td><td>1,145</td><td>1.7 (1.0 to 2.9)</td><td>0.18 (0.08 to 0.28)</td><td>Moderate (imprecision)</td></tr><tr><td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency</td><td>1,422</td><td>2.0 (1.5 to 2.7)</td><td>0.29 (0.18 to 0.40)</td><td>Moderate (medium ROB)</td></tr><tr><td>Divalproex for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td><td>405</td><td>2.2 (1.1 to 4.2)</td><td>0.24 (0.10 to 0.38)</td><td>Low (medium ROB, imprecision)</td></tr><tr><td>Propranolol for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td><td>541</td><td>2.0 (1.5 to 2.7)</td><td>0.22 (0.14 to 0.30)</td><td>Low (medium ROB, imprecision)</td></tr><tr><td>Timolol for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td><td>276</td><td>2.1 (1.5 to 3.1)</td><td>0.27 (0.15 to 0.38)</td><td>Low (medium ROB, imprecision)</td></tr><tr><td>Gabapentin for episodic migraine</td><td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td><td>270</td><td>1.5 (1.1 to 2.0)</td><td>0.17 (0.06 to 0.27)</td><td>Low (medium ROB, imprecision)</td></tr></table>	Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)	Onabotulinumtoxin A for chronic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	459	1.5 (1.2 to 1.8)	0.17 (0.08 to 0.26)	Low (medium ROB, imprecision)	Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	100% decrease in migraine frequency	1,299	1.9 (1.0 to 3.4)	0.02 (-0.01 to 0.05)	Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)	Topiramate for episodic migraine	$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days	1,086	1.9 (1.1 to 3.1)	0.10 (-0.01 to 0.20)	Moderate (imprecision)	Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days	1,145	1.7 (1.0 to 2.9)	0.18 (0.08 to 0.28)	Moderate (imprecision)	Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency	1,422	2.0 (1.5 to 2.7)	0.29 (0.18 to 0.40)	Moderate (medium ROB)	Divalproex for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	405	2.2 (1.1 to 4.2)	0.24 (0.10 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)	Propranolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	541	2.0 (1.5 to 2.7)	0.22 (0.14 to 0.30)	Low (medium ROB, imprecision)	Timolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	276	2.1 (1.5 to 3.1)	0.27 (0.15 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)	Gabapentin for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	270	1.5 (1.1 to 2.0)	0.17 (0.06 to 0.27)	Low (medium ROB, imprecision)
Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)																																																								
Onabotulinumtoxin A for chronic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	459	1.5 (1.2 to 1.8)	0.17 (0.08 to 0.26)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	100% decrease in migraine frequency	1,299	1.9 (1.0 to 3.4)	0.02 (-0.01 to 0.05)	Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)																																																								
Topiramate for episodic migraine	$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days	1,086	1.9 (1.1 to 3.1)	0.10 (-0.01 to 0.20)	Moderate (imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days	1,145	1.7 (1.0 to 2.9)	0.18 (0.08 to 0.28)	Moderate (imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency	1,422	2.0 (1.5 to 2.7)	0.29 (0.18 to 0.40)	Moderate (medium ROB)																																																								
Divalproex for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	405	2.2 (1.1 to 4.2)	0.24 (0.10 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Propranolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	541	2.0 (1.5 to 2.7)	0.22 (0.14 to 0.30)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Timolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	276	2.1 (1.5 to 3.1)	0.27 (0.15 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Gabapentin for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	270	1.5 (1.1 to 2.0)	0.17 (0.06 to 0.27)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								

	Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)
	Metoprolol for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	225	2.0 (1.3 to 3.2)	0.20 (0.09 to 0.3)	Low (medium ROB, imprecision)
	Nimodipine for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	126	4.5 (0.5 to 40.1)	0.23 (0.06 to 0.39)	Low (medium ROB, imprecision)
	Magnesium for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	137	1.3 (0.7 to 2.3)	0.08 (-0.09 to 0.26)	Low (inconsistency, imprecision)
CI = confidence interval; NS = Not significant; ROB = risk of bias; SOE = strength of evidence Bold = significant effects of drugs on treatment response when 95% CI of attributable events per 1,000 treated do not include 0. Number needed to treat and number of attributable events were calculated for statistically significant differences.						
Pharmakologische Prophylaxe vs. pharmakologische Kontrolle Kein statistisch signifikanter Unterschied für Metoprolol vs. Propranolol Nebenwirkungen: Statistisch signifikant höhere Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Topiramat, Propranolol, Amitriptylin. Kein statistisch signifikanter Unterschied der Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Valproinsäure						
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren - For chronic migraine, onabotulinumtoxin A was more effective than placebo in reducing monthly chronic migraine attacks by ≥50 percent with inconsistent improvement in quality of life. - For episodic migraine, all approved drugs (topiramate, divalproex, propranolol, and timolol) were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥50 percent (clinical response). - Relative effect of drugs was moderate: drugs would result in clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated. - Strength of evidence was low due to medium risk of bias and imprecise estimates. - Low-strength evidence from individual RCTs suggested a dose-responsive increase in migraine prevention with higher doses of onabotulinumtoxin A and topiramate (from 50 to 100 mg with no additional benefits with 200 mg/day). Individual RCTs provided low-strength direct evidence about the comparative effectiveness of drugs and demonstrated few significant differences between drugs.						
Shamliyan TA et al., 2013 [14]. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults.	1. Fragestellung Weitere Analyse der Daten aus Shamliyan 2013 [15] Systematic literature review of the comparative effectiveness and tolerability of the available preventive medications for episodic migraine in adults in outpatient settings to inform treatment and policy decisions. The topic, research questions, and eligible interventions were nominated and posted for public comments on the Effective Healthcare website. We chose not to synthesize studies of the drug flunarizine (commonly used for adults in Europe) because the FDA has not approved it. Efficacy of non-pharmacologic preventive treatments and prevention of chronic migraine are beyond the scope of this paper.					
	2. Methodik Population: community-dwelling adults with episodic migraine					

	Intervention: preventive medications for episodic migraine. Nicht weiter definiert Komparator: Nicht definiert Endpunkte: ≥ 50 % reduction in frequency of migraine attack from baseline, complete cessation of migraine attacks, migraine-related disability, and quality of life Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): through May 20, 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 215 RCTs, 76 non-RCTs (nicht in Analyse einbezogen): topiramate (9 RCTs), divalproex (3 RCTs), timolol (3 RCTs), and propranolol (4 RCTs), beta blockers metoprolol (4 RCTs), atenolol (1 RCT), nadolol (1 RCT), and acebutolol (1 RCT); angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril (1 RCT) and lisinopril (1 RCT); and angiotensin II receptor blocker candesartan (1 RCT) Qualitätsbewertung der Studien: We evaluated the risk of bias in individual studies of benefits and harms according to: (1) random allocation of subjects to the treatment groups; (2) masking the treatment status to the participants and investigators; (3) adequacy of allocation concealment; (4) adequacy of randomization as estimated based on similarity of the subjects in treatment groups by demographics and by frequency and severity of migraine; (5) planned and executed intention-to-treat principles; and 6) selective outcome reporting when compared with the articles' protocols (when available) and methods sections. We assumed a low risk of bias when RCTs met all risk of-bias criteria, a medium risk of bias if one criterion was not met, and a high risk of bias if two or more criteria were not met. We concluded an unknown risk of bias for studies with poorly reported risk-of-bias criteria.
	3. Ergebnisdarstellung More than half of the RCTs had a medium risk of bias Enrolled patients were mostly overweight and had an average of five monthly migraine attacks with or without aura. Almost half of enrolled subjects were naïve to migraine-preventive drugs. Efficacy for Prevention of Episodic Migraine All approved drugs were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥ 50 % in individual patients (clinical response). Drugs would achieve a clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated. We analyzed dose–response associations and found that an increase in target topiramate dose from 50 to 100 mg/day but not from 100 to 200 mg/ day resulted in a higher response rate (≥ 50 % reduction in monthly migraine frequency). Migraine Prevention with Approved Pharmacologic Preventive Treatments vs. Placebo in Adults, Results from Randomized Controlled Clinical Trials (Random Effects Models)

Active drug	References	Sample	% with outcome with active drug [placebo]	Relative risk (95 % CI)
Antiepileptics				
Divalproex >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ^{79,115,116}	405	43.0 [23.3]	2.2 (1.1 to 4.2)
	P value I squared			0.12 0.52
Topiramate on >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ^{72,82,95,117-120}	1422	49.6 [25.1]	2.0 (1.5 to 2.7)
	P value I squared			0.04 0.56
Topiramate on >50 % reduction on migraine days	Pooled ^{77,82,121}	1145	42.2 [23.3]	1.7 (1.0 to 2.9)
	P value I squared			0.01 0.77
Topiramate on ≥75 % reduction in migraine days	Pooled ^{82,121}	1086	22.3 [11.0]	1.9 (1.1 to 3.1)
	P value I squared			0.12 0.58
Beta-blockers				
Propranolol >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ¹²²⁻¹²⁵	541	45.1 [22.3]	2.0 (1.5 to 2.7)
	P value I squared			1.00 0
Timolol ≥50 % reduction in migraine frequency	Pooled ^{122,125,126}	276	49.4 [23.3]	2.1 (1.5 to 3.1)
	P value I squared			0.73 0
Beta-blockers				
Metoprolol	Pooled ¹³⁰⁻¹³³	225	39.9 [19.4]	2.0 (1.3 to 3.2)
	P value I squared			0.42 0
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren				
We conclude that approved drugs and off-label angiotensin-inhibiting drugs (lisinopril, captopril, and candesartan) or off-label beta-blockers (metoprolol, acebutolol, atenolol, and nadolol) were effective in preventing episodic migraine in adults.				

Leitlinien

Silberstein SD et al., 2012 [16]. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society.	Leitlinie der American Academy of Neurology Zielpopulation: Patienten mit episodischer Migräne. Patienten mit chronischer Migräne sind nicht Teil der Zielpopulation Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE, Psyc-INFO, CINAHL und Panel Diskussion – Update Recherche zu einer LL aus dem Jahr 2000 – Suchzeitraum: 1999-2007 – Nur Klasse 1 und Klasse 2 Evidenz hinzugezogen – Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft – Evidenz bei >20% Dropoutrate wird herabgestuft – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) LoE <u>Class I.</u> A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. <u>Class II.</u> A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above. <u>Class III.</u> All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as their own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement. <u>Class IV.</u> Studies not meeting Class I, II, or III criteria including consensus or expert opinion. GoR A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.) B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.) C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.) U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven.
--	---

	Empfehlungen Topiramate Four Class I studies and 7 Class II studies report topiramate (50–200 mg/day) is effective in migraine prevention. In a Class I placebo-controlled study (mean topiramate dose 125 mg/day [range 25–200 mg/day]), patients given topiramate experienced a significantly lower 28-day migraine frequency vs with placebo (3.31 +/- 1.7 vs 3.83 +/- 2.1; p=0.002). In a second placebo-controlled Class I double-crossover study, topiramate was more effective than placebo and lamotrigine for primary efficacy measures. In the topiramate groups, 15% of patients experienced AEs, most commonly paresthesias, sleepiness, and gastrointestinal intolerance. The placebo group reported gastrointestinal intolerance (3%) and anorexia (3%). Two additional Class I studies report topiramate is as effective as propranolol or sodium valproate, drugs previously established as effective for migraine prevention. In the first study, subjects given topiramate 50 mg/day had reduced mean migraine frequency (episodes/ month) from baseline (6.07 +/- 1.89 to 1.83 +/- 1.39; p<0.001) at 8 weeks, decreased headache intensity VAS score from 7.1 +/- 1.45 to 3.67 +/- 2.1 (p<0.001), and decreased headache duration from 16.37 +/- 7.26 hours to 6.23 +/- 5.22 hours (p<0.001). Subjects given topiramate reported paresthesias (23%), weight loss (16%), and somnolence (13%). In patients treated with propranolol 80 mg/day, mean headache frequency (episodes/month) decreased from 5.83 +/- 1.98 to 2.2 +/- 1.67 (p<0.001) at 8 weeks, headache intensity VAS score decreased from 6.43 +/- 1.6 to 4.13 +/- 1.94 (p<0.001), and headache duration decreased from 15.10 +/- 6.84 hours to 7.27 +/- 6.46 hours (p<0.001). Although monthly headache frequency, intensity, and duration decreased in both groups, the topiramate group reported significantly greater mean reduction (topiramate frequency decrease 4.23 +/- 1.2 vs propranolol 3.63 +/- 0.96 [p=0.036; CI 0.39 +/- 1.16]; topiramate intensity decrease 3.43 +/- 1.38 vs propranolol 2.3 +/- 1.2 [p<0.001; CI 0.46 –1.8]; topiramate duration decrease 10.1 +/- 4.3 vs propranolol 7.83 +/- 4.5 [p<0.048; CI 0.17– 4.6]). In a crossover Class I trial (2-month washout between therapies) comparing topiramate 50 mg/day with sodium valproate 400 mg/day, both groups showed improvement from baseline in headache frequency, intensity, and duration. Average monthly migraine frequency decreased by 1.8 times with sodium valproate (baseline 5.4 +/- 2.5; posttreatment 3.6 +/- 2.1; CI 1.0 –2.6; p<0.001), as compared with a 3-time reduction with topiramate (baseline 5.4 +/- 2.0; posttreatment 2.4 +/- 2.4; CI 2.1–3.9; p<0.001). Headache intensity decreased by 3.7 with sodium valproate (baseline 7.7 +/- 1.2; treatment 4.0 +/- 2.1; CI 2.9–4.6; p<0.001), as compared with a reduction of 3.6 with topiramate (baseline 6.9 +/- 1.2, treatment phase 3.3 +/- 1.5; CI 2.9–4.3; p<0.001). The average headache episode duration decreased by 13.4 hours from baseline with sodium valproate (baseline 21.3 +/- 14.6; treatment 7.9 +/- 7.7; CI 7.5– 19.3; p<0.001) as compared with an 11.9-hour reduction with topiramate (baseline 17.3 +/- 8.4; treatment 5.4 +/- 6.4; CI 8.2–15.6; p<0.001). The overall analysis of repeated-measures analysis of variance demonstrated no differences in monthly headache frequency, intensity,
--	--

or duration after the first or second treatment rounds. Topiramate Aes were weight loss (18.8%), paresthesias (9.4%), or both (25%). Sodium valproate Aes were weight gain (34.5%), hair loss (3.1%), and somnolence (3.1%).

Results of 5 Class II studies support those of the Class I studies showing topiramate as effective for migraine prevention.

Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Lowdose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007;47:402–412.

Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008;118:301–305.

Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006;46:642–648.

Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968–975.

Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965–973.

Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251:943–950.

Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-wk, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31:542–559.

Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:979–984.

Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004;25:245–250.

Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490–495.

Milla'n-Guerrero RO, Isais-Milla'n R, Barreto-Vizcaíno S, et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol* 2008;59:237–242.

Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther* 2006;28:1002–1011.

B-Blocker (Metoprolol, Propranolol)

The original guideline concluded metoprolol was probably effective in migraine prevention. We reclassified these studies as Class I using the revised AAN criteria. One new Class II study reported metoprolol (200 mg/day) was more effective than aspirin (300 mg/day) in achieving 50% migraine frequency reduction (responder rate metoprolol=45.2%; aspirin=29.6%; mean difference 15.65; CI 4.43–26.88). Attack frequencies (attacks/month) at placebo run-in and week 20 are 3.36 to 2.37, respectively, for aspirin and 3.55 to 1.82, respectively, for metoprolol. No significant Aes were reported. A small Class II study reported metoprolol (47.5–142.5 mg/day) had similar efficacy to nebivolol 5 mg/day for migraine prevention (assessed by a decrease in mean migraine attacks).

The original guideline concluded propranolol was established as effective for migraine prevention. In a Class II study, propranolol (80 mg/day) was more effective than placebo and as effective as cyproheptadine (4 mg/day) in reducing migraine frequency, duration, and attack severity. The difference in attack frequency reduction was significant between treatments: propranolol -2.85 +/- 0.2 (SEM) vs cyproheptadine -3.09 +/- 0.31 vs combination 3.12 +/- 0.1 vs placebo -1.77 +/- 0.44 (all p<0.05 vs placebo). For attack frequency reduction, combination therapy was more effective than monotherapy (p<0.05). Aes were drowsiness, sleep disturbance, weight gain, fatigue, and dry mouth; percentages of patients

affected were not reported.

Conclusions. Metoprolol is established as effective for migraine prevention (2 Class I studies) and is possibly as effective as nebivolol or aspirin for migraine prevention (1 Class II study each). Propranolol is established as effective for migraine prevention (multiple Class I studies) and is possibly as effective as cyproheptadine for migraine prevention (1 Class II study).

Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:120–128.

Schellenberg R, Lichtenthal A, Wo'hling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008;48: 118–125.

Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48:223–226.

Antiepileptic drugs (Divalproex, Valproinsäure)

The original guideline found strong, consistent support (5 studies) for the efficacy of divalproex sodium and its corresponding compound, sodium valproate, for migraine prevention. Since the 2000 publication, 1 double-blind, randomized, Class I placebo-controlled 12-week trial showed extended-release (ER) divalproex sodium 500–1,000 mg/day had a mean reduction in 4-week migraine headache rate from 4.4/week (baseline) to 3.2/week (-1.2 attacks/week) in the ER divalproex sodium group and from 4.2/week to 3.6/week (-0.6 attacks/week) in the placebo group (CI 0.2–1.2; p=0.006). No significant differences were detected between groups in the number of treatment-emergent AEs.

Clinical context. In most headache trials, patients taking divalproex sodium or sodium valproate reported no more AEs than those on placebo. However, weight gain has been clinically observed with divalproex sodium long-term use. Treatment with these agents requires careful follow-up and testing because of pancreatitis, liver failure, and teratogenicity risks.

Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652–1659.

Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study: long-term safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache* 1999;39:633–643.

RECOMMENDATIONS Level A. The following medications are established as effective and should be offered for migraine prevention:

- Antiepileptic drugs (AEDs): divalproex sodium, sodium valproate, topiramate
- β -Blockers: metoprolol, propranolol, timolol
- Triptans: frovatriptan for short-term MAMs prevention

	Level B. The following medications are probably effective and should be considered for migraine prevention: • Antidepressants: amitriptyline, venlafaxine • β-Blockers: atenolol, nadolol • Triptans: naratriptan, zolmitriptan for short-term MAMs prevention Level C. The following medications are possibly effective and may be considered for migraine prevention: • ACE inhibitors: lisinopril • Angiotensin receptor blockers: candesartan • α-Agonists: clonidine, guanfacine • AEDs: carbamazepine • β-Blockers: nebivolol, pindolol Level U. Evidence is conflicting or inadequate to support or refute the use of the following medications for migraine prevention: • AEDs: gabapentin • Antidepressants • Selective serotonin reuptake inhibitor/selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: fluoxetine, fluvoxamine • Tricyclics: protriptyline • Antithrombotics: acenocoumarol, Coumadin, picotamide • β-Blockers: bisoprolol • Calcium-channel blockers: nifedipine, nifedipine, nimodipine, verapamil • Acetazolamide • Cyclandelate
Simpson DM et al., 2016 [17]. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache:	Leitlinie der American Academy of Neurology
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE, Psyc-INFO, CINAHL und Panel Diskussion – Update Recherche zu einer LL aus dem Jahr 2008 – Suchzeitraum: 2007 - 2015 – Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft – Evidenz bei >20% Dropoutrate wird herabgestuft – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) LoE und GoR siehe Silberstein SD et al., 2012 [16]
	Empfehlungen Chronic migraine

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.	The 2008 guideline found inconsistent results from 4 Class II studies comparing onaBoNT-A with placebo, resulting in insufficient evidence to support or refute a benefit of BoNT for treatment of CM.³ Comparison of BoNT with placebo. Two Class I placebo-controlled studies^{12,13}, published since the 2008 guideline met inclusion criteria. In one study, onaBoNT-A was ineffective for changes from baseline for total headache episodes but was effective for the secondary endpoint of change in frequency of total headache days/28 days (mean intergroup difference 21.4 days, 95% CI 22.4 to 20.40). In the second study, onaBoNT-A was effective for reducing total headache days/28 days from baseline to weeks 21–24 post-treatment. Nine fewer headache days were seen in the BoNT-A group, with 6.7 in the placebo group (p, 0.001). In both studies the placebo response was high. Several follow-up reports describing pooled analyses of both Class I studies have been published. One Class I follow-up report¹⁴ described significant reduction in headache impact and improvement in health-related QOL after 24 weeks of double-blind treatment (proportion of patients with severe Headache Impact Test scores 67.6% of patients given BoNT vs 78.2% of patients given placebo, p , 0.001). Comparison of BoNT with other headache preventive treatments. One Class III study¹⁵ demonstrated similar efficacy for onaBoNT-A and topiramate in CM. No other studies comparing oral preventive medications with BoNT injections met inclusion criteria. There also are no studies comparing different BoNT serotypes in headache. AEs of onaBoNT-A included neck pain and muscle weakness. Conclusions. OnaBoNT-A is established as safe and effective for reducing the number of headache days in CM (2 Class I studies) and probably effective for improving health-related QOL (1 Class I study). There is insufficient evidence to compare the effectiveness of BoNT with that of oral prophylactic topiramate. No Class I or II studies of other formulations of BoNT in CM have been published. <u>Recommendations:</u> OnaBoNT-A should be offered as a treatment option to patients with CM to increase the number of headache-free days (Level A) and should be considered to reduce headache impact on health-related QOL (Level B). Clinical context. Although the reduction of headache days with onaBoNT-A was statistically superior to placebo in 2 Class I studies, the magnitude of the difference is small (1.7 and 2.3). Naumann M, So Y, Argoff CE, et al; for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum toxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2008;70:1707–1714. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. <i>Cephalalgia</i> 2010;30:793-803. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. <i>Cephalalgia</i> 2010;30:804-814. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. <i>Neurology</i> 2011;77;1465-1472. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine.
---	---

	Headache 2011;51:21-32. Episodic migraine The 2008 guideline conclusion,3 based on 2 Class I and 2 Class II studies, indicates onaBoNT-A injection is probably ineffective for treatment of EM. One Class I study¹⁶ published since the 2008 guideline compared onaBoNT-A at doses of 75 U, 150 U, and 225 U with placebo, using 3 treatment cycles 3 months apart. OnaBoNT-A was ineffective for reducing migraine frequency from baseline to day 180. Conclusion. OnaBoNT-A is ineffective for the treatment of EM (3 Class I studies, 2 from the 2008 report). <u>Recommendation.</u> OnaBoNT-A should not be offered as a treatment for EM (Level A). Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C; European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. Cephalalgia 2007;27:492-503.												
National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2012 [11]. Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults NICE Clinical Guideline; Band 150	Vielfältige Fragestellungen zur Kopfscherzdiagnostik und –behandlung; hier relevant: <table><tr><th>Chapter</th><th>Review questions</th><th>Outcomes</th></tr><tr><td>Management:</td><td>In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for</td><td> • Change in patient-reported headache days, frequency and intensity </td></tr><tr><td>Prophylactic</td><td></td><td></td></tr><tr><td>pharmacological treatment of migraine</td><td>prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?</td><td> • Responder rate • Functional health status and health-related quality of life • Headache specific quality of life • Resource use • Use of acute pharmacological treatment • Incidence of serious adverse events. </td></tr></table> Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence Methodik A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising professional group members and consumer representatives of the main stakeholders developed this guideline (see section on Guideline Development Group Membership and acknowledgements). The National Institute for Health and Clinical Excellence funds the National Clinical Guideline Centre (NCGC) and thus supported the development of this guideline. The group met every 5-6 weeks during the development of the guideline. At the start of the guideline development process all GDG members declared interests including consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared arising conflicts of interest, which were also recorded (Appendix B). Staff from the NCGC provided methodological support and guidance for the	Chapter	Review questions	Outcomes	Management:	In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for	• Change in patient-reported headache days, frequency and intensity	Prophylactic			pharmacological treatment of migraine	prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?	• Responder rate • Functional health status and health-related quality of life • Headache specific quality of life • Resource use • Use of acute pharmacological treatment • Incidence of serious adverse events.
Chapter	Review questions	Outcomes											
Management:	In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for	• Change in patient-reported headache days, frequency and intensity											
Prophylactic													
pharmacological treatment of migraine	prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?	• Responder rate • Functional health status and health-related quality of life • Headache specific quality of life • Resource use • Use of acute pharmacological treatment • Incidence of serious adverse events.											

	development process. The team working on the guideline included a project manager, systematic reviewers, health economists and information scientists. They undertook systematic searches of the literature, appraised the evidence, conducted meta-analysis and cost effectiveness analysis where appropriate and drafted the guideline in collaboration with the GDG. Literatursuche bis 03/2012 GoR: After results were pooled, the overall quality of evidence for each outcome was considered. The following procedure was adopted when using GRADE: 1. A quality rating was assigned, based on the study design. RCTs start HIGH and observational studies as LOW, uncontrolled case series as LOW or VERY LOW. 2. The rating was then downgraded for the specified criteria: Study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision and reporting bias. These criteria are detailed below. Observational studies were upgraded if there was: a large magnitude of effect, dose-response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results showed no effect. Each quality element considered to have 'serious' or 'very serious' risk of bias were rated down -1 or -2 points respectively. 3. The downgraded/upgraded marks were then summed and the overall quality rating was revised. For example, all RCTs started as HIGH and the overall quality became MODERATE, LOW or VERY LOW if 1, 2 or 3 points were deducted respectively.		
	Empfehlungen Fragestellung: In people with migraine with or without aura, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and ARBs; antidepressants; beta blockers; calcium channel blockers; antiepileptics; and other serotonergic modulators? <table border="1" data-bbox="422 1473 1401 1827"> <tr> <td data-bbox="422 1473 683 1827">Recommendations</td><td data-bbox="683 1473 1401 1827"> Offer topiramate^{hh} or propranolol for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception. If both topiramate^{hh} and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks or gabapentinⁱⁱ (up to 1200 mg per day) according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. </td></tr> </table> Topiramate • Six studies with 1886 people with migraine showed that topiramate is more clinically effective than placebo at increasing responder rate at 26 week follow-up. [Low quality].	Recommendations	Offer topiramate^{hh} or propranolol for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception. If both topiramate^{hh} and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks or gabapentinⁱⁱ (up to 1200 mg per day) according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events.
Recommendations	Offer topiramate^{hh} or propranolol for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception. If both topiramate^{hh} and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks or gabapentinⁱⁱ (up to 1200 mg per day) according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events.		

	• Six studies with 2058 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Moderate quality]. • Four studies with 1345 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important, and there is considerable uncertainty. [Low quality]. • One study with 107 people with migraine showed that there is no difference between topiramate and placebo in reducing migraine intensity at 26 week follow-up. [High quality]. • Two studies with 713 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing MIDAS score at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality]. • Two studies with 713 people with migraine suggested that fewer adverse events occur with topiramate than placebo, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • Four studies with 1497 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing the use of acute medication at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Low quality]. • No studies reported outcome data for functional health status or resource use. Divalproex • One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraine days per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality]. • One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraines per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality]. • Three studies with 588 people with migraine suggested that divalproex may be more clinically effective than placebo at increasing responder rate in people with migraine when assessed at 12 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Very low quality]. • One study with 239 people with migraine suggested that fewer serious adverse events occur with divalproex than placebo when assessed at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Very low quality]. • No studies reported outcome data for change in patient-reported migraine intensity, functional health status and health-related quality of life, resource use or use of acute pharmacological treatment. Topiramate vs sodium valproate • One study with 76 people suggested that there is no difference between topiramate and sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • One study with 76 people suggested that topiramate may be more clinically
--	--

	effective than sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • No studies reported outcome data for responder rate, change in patient-reported migraine days, functional health status and health-related quality of life, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events. Beta-Blockers / Propranolol • One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more clinically effective than placebo at improving responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality] • In one study with 108 people with migraine there is too much uncertainty to determine whether there is a difference between beta blocker and placebo in responder rate at 10 months follow-up. [Low quality]. • One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Low quality]. • One study with 108 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 10 months follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality]. • One study with 108 people with migraine suggested that there is no difference between beta blockers and placebo may in reducing the number of migraine days at 16 months follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]. • Three studies with 590 people with migraine showed that beta blockers are more effective than placebo in reducing migraine frequency at 12 and 26 weeks follow-up. [Low quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 10 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 16 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQOL) at 10 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQOL) at 16 months follow-up. [High quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events. topiramate vs beta blocker (propranolol) • One study with 575 people with migraine suggested that there is no difference
--	---

	between beta blockers and topiramate at increasing responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Low quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the use of rescue medication at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, functional health status or health-related quality of life, resource use or incidence of serious adverse events.
Pringsheim T et al., 2012 [12]. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis.	Leitlinie der Canadian Headache Society Zielpopulation: This guideline is focused on patients with episodic migraine (headache on ≤ 14 days a month) who: 1. Suffer a significant degree of disability as a result of their migraine, and for whom acute medication treatment has not proved sufficient to minimize this disability. 2. May be responding well to their symptomatic medications, but in whom a high frequency of acute medication use may place them at risk for medication overuse headache or significant systemic side effects. Although it is likely that physicians may extrapolate from the evidence presented here and use it for the care of patients with higher migraine frequencies, the literature reviewed for these guidelines did not include patients with chronic migraine (headache on > 14 days a month). Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche nach prospektiven doppelblinden RCT bei erwachsenen Patienten in Medline, Embase, Cochrane Datenbank. Zusätzlich Konsensusprozess und Expertenpanels Primärer Endpunkt für die LL: Kopfschmerzhäufigkeit • Suchzeitraum: initial 1950-2007, Update bis 2011 • Qualität der Studien wurde untersucht: assembly of comparable groups, adequate randomization, allocation concealment, confounders distributed equally, maintenance of comparable groups, absence of overall high or important differential loss to follow-up, measurement instruments are acceptable and applied equally, masking of outcome assessment, clear definition of interventions, all important outcomes considered and intention to treat analysis performed. • Empfehlungen basieren auf GRADE System

- Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft
- Leitlinie der Evidenzstufe S3 (AWMF)

LoE

Level of Evidence	Definition
High	We are confident that the true effect lies close to the estimate given by the evidence available.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate, but there is a possibility it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different.
Very low	We have little confidence in the effect estimate.

GoR

Recommendation Grade	Benefits versus Risks	Clinical Implication
Strong – high quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients in most circumstances
Strong – moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a chance the recommendation may change with more research
Strong – Low quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a good chance the recommendation could change with more research
Weak – high quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances
Weak – Moderate quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances, but there is less certainty about when it should be used
Weak – low quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens	There is considerable uncertainty about when to use this medication

Empfehlungen

Divalproex sodium / sodium valproate

Weak recommendation, high quality evidence: While there is high quality evidence that divalproex sodium 500 to 1500 mg per day is effective for migraine prophylaxis, a weak recommendation was made based on the risk benefit profile of this medication for many patients. Divalproex sodium often promotes weight gain and may cause reversible tremor and hair loss. It is usually avoided in women with child bearing potential. When considered for this patient group, it should be given with folic acid, and caution should be exercised with careful consideration of birth control status due to the potential risk for teratogenicity.

Topiramate

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer topiramate to eligible patients for migraine prophylaxis. We found high quality evidence that topiramate provides a reduction in migraine frequency, though side

effects from treatment are common. Due to the high number of adverse events and withdrawals on the 200 mg dose of topiramate, and the high quality evidence for a therapeutic benefit on the 100 mg dose, the recommended target dosage of topiramate for migraine prophylaxis is 100 mg per day. As was done in the clinical trials, the dosage should be increased gradually.

Propranolol

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer propranolol at a target dose of 80 to 160 mg per day to eligible patients for migraine prophylaxis. Studies comparing propranolol to calcium channel blockers (mainly flunarizine), and metoprolol suggest comparative efficacy between treatments.

Metoprolol

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer metoprolol (100 to 200 mg daily) to eligible patients for migraine prophylaxis.

Flunarizine

Weak recommendation, high quality evidence: While there is high quality evidence that flunarizine 10 mg per day is effective for migraine prophylaxis, a weak recommendation was made because treatment is often limited by side effects, including depression and weight gain.

Botulinum Toxin Typ A

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend against providing botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine in patients with less than 15 headache days per month. The evidence indicates that botulinum toxin type A is no better than placebo for the prophylaxis of migraine in such patients.

Additional monotherapy drug strategies: EXPERT CONSENSUS

- i. Topiramate is a useful migraine prophylactic drug. Although used for first time prophylaxis by some clinicians, it is not included here in the “First time” strategies because of its side effect profile. An exception is when it is used as part of the increased body mass index strategy.
- ii. Divalproex sodium is a useful migraine prophylactic drug in patients when other prophylactic drugs have failed. Given its teratogenicity, it should generally be avoided in women with child bearing potential and if used, should only be used when the benefits are felt to outweigh the risks, and with appropriate contraception in place.
- iii. Gabapentin can be considered in patients when other prophylactics have failed. It has the advantage of few drug interactions. Evidence for efficacy is less strong than for some other prophylactics.
- iv. Flunarizine can be a useful prophylactic when other prophylactics have failed, but should be avoided in patients with a significant history of depression. Patients on flunarizine should be monitored for onset of depression.

	Refractory patient strategy: EXPERT CONSENSUS i. The simultaneous use of more than one prophylactic drug may be of benefit in patients with migraine refractory to prophylactic monotherapy. ii. The following drug combinations may be useful in patients with refractory migraine, based primarily on non-randomized trials and clinical experience: beta-blockers and topiramate, beta-blockers and divalproex sodium, beta-blockers and amitriptyline, and amitriptyline and topiramate. iii. Patients requiring prophylactic polypharmacy should be considered for specialist referral. 26. Schulman EA, Lake III AE, Goadsby PJ, et al. Defining Refractory Migraine and Refractory Chronic Migraine: Proposed Criteria From the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. <i>Headache</i>. 2008;48:778-82. 27. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. <i>Neurology</i>. 2003;60:1064-70. 28. Evans RW, Pascual J, Láinez MJ, Leira R. Bending the Rule of Monotherapy for Migraine Prevention? <i>Headache</i>. 2005;45: 748-50. 29. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational Combination Therapy in Refractory Migraine. <i>Headache</i>. 2008; 48:805-19. 30. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. <i>Acta Neurol Scand</i>. 2007; 15:81-3. 31. Martínez HR, Londoño O, Cantú-Martínez L, del Carmen Tarín L, Castillo CD. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. <i>Headache</i>. 2003 Nov-Dec;43(10):1080-4. 32. Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a b-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. <i>Cephalalgia</i>. 2003;23: 961-2. 33. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. <i>Clin Neurol Neurosurg</i>. 2008;110: 979-84.
Sarchielli P et al., 2012 [13]. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version.	Leitlinie der Italian Society for the Study of Headaches Zielpopulation: Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE und Panel Diskussion – Update einer LL von 2001 – Suchzeitraum: 2001-2011 – RCTs und Meta-Analysen eingeschlossen. Nur wenn RCT nicht vorhanden wurden auch Studien schlechterer Qualität eingeschlossen – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) LoE

Table 1 Levels of evidence

Level A: Two or more clinically controlled, randomized, double-blind studies carried out according to good clinical practice (GCP) versus placebo or versus an active drug for which there is proven evidence of efficacy

Level B: One clinically controlled study according to GCP or more than one controlled case-control study/ies or Cohort study/ies

Level C: Favourable judgement of two-thirds of the Ad Hoc Committee, historical controls, non-randomized studies, case reports

GoR

Table 4 Levels of recommendation for the pharmacological treatment of primary headaches

Level I	Drugs with high efficacy supported by statistically significant data (evidence of at least two controlled, randomized studies versus placebo or versus active drugs of proven efficacy) or very high clinical benefit for patients (clinical effectiveness +++) and with no severe adverse events
Level II	Drugs whose value of efficacy is statistically of lower significance compared to drugs of group I and with a less significant clinical benefit for patients (clinical effectiveness ++) and no severe adverse events
Level III	Drugs showing efficacy from a statistical point of view but not from a clinical point of view (contrasting results or evidence is not conclusive). The drugs belonging to this group were further subdivided into two subgroups: (a) Drugs with no severe adverse events (b) Unsafe drugs or with complex indications for use (e.g. special diets) or important pharmacological interactions
Level IV	Drugs of proven efficacy but with frequent and severe adverse events or drugs whose efficacy has not been proven from a clinical or statistical point of view (no difference with respect to placebo). Drugs with unknown clinical patient benefit or statistical significance of efficacy (data unavailable or insufficient)

Assessment of the clinical effectiveness of treatments

	Preventive drugs +++ The majority ($\geq 50\%$) of the patients experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks ++ Many patients (from ≥ 30 to $< 50\%$) experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks + 0 ? Some of the patients (from ≥ 20 to $< 30\%$) experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks Less than 20 % of the treated patients received a clinical benefit The members of the Ad Hoc Committee were unable to express any judgement on effectiveness based on their personal clinical impressions Anmerkung zur Leitlinie: unklar, ob eine Level I Empfehlung zwangsläufig mit hoher Evidenzstufe verbunden ist, oder ob ein hoher klinischer Effekt gezeigt unter geringerer Studienqualität ausreicht.
	Empfehlungen 1. A good response to prophylactic treatment is obtained if there is at least a 50 % reduction in the frequency and severity of migraine attacks and a significant improvement in the quality of life is reached. 2. To minimize side effects and improve patient's compliance, the most appropriate drug should be taken at the lowest dosage, preferentially as a monotherapy. Doses can be slowly increased until therapeutic goals are achieved without side effects. 3. Prophylactic treatment should be maintained for at least 3 months. Clinical benefit may take some time to be obtained. 4. Prophylactic drugs should be chosen based on patient's comorbidities. 5. Particular attention should be devoted to drug–drug and drug–food interactions. 6. Most preventive drugs may have a teratogenic effect. Women should use a safe contraception. 7. Prophylactic treatment during pregnancy should be limited to special situations, and in these cases drugs with lowest risk for the foetus should be preferred.

Drugs for the preventive treatment of migraine with a level of recommendation I and II			
Drug (by oral route)	Daily dosage (mg)	Level of recommendation	Comments
Beta-blockers			
Propranolol	80–240	I	Useful in patients with hypertension, anxiety and panic disorders. It can exacerbate depression. Do not use with ergotamine. Increase doses gradually. Particularly useful in patients with essential tremor. Most frequent adverse events are fatigue, mood disorders, nightmares. Other side effects are bradycardia, orthostatic hypotension, impotence, hallucinations, weight gain
Metoprolol	50–200	I	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Atenolol	100	I	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Bisoprolol	5–10	II	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Nadolol	40–240	II	
Calcium channel blockers			
Flunarizine	5–10	I	Use administration schedules with periodic suspensions (i.e. 5 days/week or 3 weeks/month), to avoid the accumulation of the drug Most frequent side effects are weight gain, sedation and depression. Extrapyrimalidal symptoms may be observed in elderly patients. The recommended dose to reduce adverse events is 5 mg
Cinnarizine	75–150	II	Most frequent side effects are weight gain and drowsiness
Antidepressants tricyclic			
Amitriptyline	10–75	I	Dosages tested in clinical trials, the majority of them dated, are in general higher than those usually used in clinical practice for prophylactic treatment of migraine A progressive increase in doses is recommended until maintenance doses are reached in order to reduce adverse events Most frequent side effects are drowsiness, weight gain and anticholinergic symptoms. Particularly useful in patients with depression, concurrent migraine and tension-type headache. Higher doses should be used in patients with comorbid depression
Antiepileptic drugs			
Sodium valproate	500–1,500	I	Controlled release formulations are available with a better tolerability profile. Recommended for patients with prolonged or atypical migraine aura. Not recommended in patients with liver disease and haemorrhagic diathesis. A progressive increase in doses is recommended. Frequent adverse events include nausea, asthenia, somnolence. Other side effects include weight gain, hair loss and tremor. Teratogenic potential
Topiramate	50–100	I	Gradual increase of dosage is recommended. Frequent, not serious adverse events include paresthesiae, memory and concentration disturbances, nausea, weight loss and drowsiness. Rare serious adverse events include kidney stones, narrow-angle glaucoma
Gabapentin	900–2,400	II	Recommended for elderly patients. Well tolerated
5HT-antagonists			
Pizotifen	1.5	II	Frequent adverse events include weight gain and somnolence
Other drugs			
Dihydroergotamine	10	II	Do not use within 6 h after triptan administration. Useful for intermittent or short-term prophylaxis. Withdrawal could be associated with rebound headache
Dihydroergocriptine	20	II	Mild side effects. Withdrawal could be associated with rebound headache
Onabotulinum toxin type A	155–195 U ^a	IV (episodic migraine) I (chronic migraine)	The majority of controlled studies have not provided conclusive results in episodic migraine It is effective in chronic migraine. Costs are comparable to topiramate 100 mg for a period of treatment of 3 months and lower than topiramate for a period of 4 months

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	migrain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
5	#4 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/13

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	headache disorders, primary[MeSH Major Topic]
3	migrain*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	#5 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/13

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 27. November 2015 ; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 25.02.2016 B1); in Kraft getreten am 26.02.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2399/2015-11-27_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraene_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2181/2010-09-16_AM-RL-VI_Valproinsaeure_ZD.pdf.
3. **Guo Y, Han X, Yu T, Yao G.** Meta-analysis of efficacy of topiramate in migraine prophylaxis. Neural Regen Res 2012;7(23):1806-1811.
4. **He A, Song D, Zhang L, Li C.** Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. J Headache Pain 2017;18(1):26.
5. **Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al.** A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One 2015;10(7):e0130733.
6. **Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y.** Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA 2012;307(16):1736-1745.
7. **Kim M, Danielsson A, Ekelund AC, Kemppainen E, Sjögren P, Svanberg T, et al.** Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine [online]. Göteborg (SWE): Sahlgrenska University Hospital, Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Region Västra Götaland; 2014. [Zugriff: 16.03.2017]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Botulinum%20toxin%20type%20A%20for%20Prophylactic%20Treatment%20till%20publicering%202014-05-23.pdf>.
8. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd010610. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010610/abstract>.
9. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd010611. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010611/abstract>.
10. **Mulleners WM, McCrory DC, Linde M.** Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. Cephalalgia 2015;35(1):51-62.
11. **National Clinical Guideline Centre (NCGC).** Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012. [Zugriff: 16.03.2017].

(Clinical Guideline; Band 150). URL:
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-188258221>.

12. **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al.** Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
13. **Sarchielli P, Granella F, Prudenizano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al.** Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 2:S31-70.
14. **Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al.** Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med* 2013;28(9):1225-1237.
15. **Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR.** Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. [Zugriff: 16.03.2017]. URL:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138287/pdf/Bookshelf_NBK138287.pdf.
16. **Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E.** Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1337-1345.
17. **Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al.** Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(19):1818-1826.