

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer
Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erenumab (Aimovig) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

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

Nachdem der Wirkstoff Erenumab (Aimovig) erstmalig zum 1. November 2018 in Verkehr gebracht worden ist, hat der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt und am 2. Mai 2019 über Erenumab einen Beschluss gefasst.

In seiner Sitzung am 4. März 2021 hat der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie HER-MES für Patientenpopulation a (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 4. März 2021 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerFO am Datum das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A

1 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. 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 die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Antikörper Erenumab, 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 drei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019), Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) sowie Fremanezumab (Beschluss vom 7. November 2019) vor.
Für Valproinsäure liegt ein Beschluss vom 20. März 2020 zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) vor.
- 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. Auf Basis der aggregierten Evidenz sind in der

Migräneprophylaxe entsprechend verschiedene Behandlungssituationen zu unterscheiden, sodass auf Basis der vorliegenden Therapieempfehlungen verschiedene Patientenpopulationen zu betrachten sind.

In Patientenpopulation a) sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe grundsätzlich infrage kommen. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus auch für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne nicht regelmäßig für alle Patienten in Gruppe a infrage.

In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen erachtet.

Vor dem Hintergrund der für Valproinsäure mit Beschluss vom 20. März 2020 erfolgten Überarbeitung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) kann Valproinsäure derzeit in der hier zu bewertenden Indikation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden.

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:

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, wurde die Studie HER-MES vorgelegt.

Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Erenumab mit Topiramate über einen Zeitraum von 24 Wochen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat in mindestens zwei unterschiedlichen Migräneattacken. Die eingeschlossenen

Erwachsenen hatten im Durchschnitt 10 Migränetage pro Monat und waren entweder in Bezug auf eine Migräneprophylaxe therapienaiv (rund 60 % der Studienteilnehmenden) oder hatten auf bis zu drei der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen oder waren für diese Wirkstoffe nicht geeignet: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin. Aus den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation geht hervor, dass bei den nicht-therapienaiven Patientinnen und Patienten der Studie zuvor bereits mindestens eine Migräneprophylaxe fehlgeschlagen war.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Erenumabarm durchschnittlich 21,8 Wochen und im Topiramatararm durchschnittlich 16,5 Wochen behandelt und bis zum Studienende beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie waren Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs). Als weitere Endpunkte wurden u.a. die Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Basis der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie HER-MES zu Woche 24.

Insgesamt wurden in die Studie 777 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Erenumab (N = 389) oder einer Behandlung mit Topiramat (N = 388) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie HER-MES die höchste individuell verträgliche Dosis von Erenumab bzw. Topiramamat. Im Erenumabarm erhielten die Patientinnen und Patienten über 24 Wochen alle 4 Wochen 70 mg oder 140 mg Erenumab. Im Topiramatararm erhielten die Patientinnen und Patienten nach einer 6-wöchigen Titrationsphase über 18 Wochen 50 mg bis 100 mg Topiramamat. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem in beiden Studienarmen zum Zwecke der Verblindung entsprechende Placebopräparate. Unter der Therapie mit Topiramamat bestand zwar die Möglichkeit, die Dosistitration beim Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verlängern oder die angestrebte Zieldosis zu verringern, jedoch durfte die einmal erreichte Dosis von Topiramamat (und Erenumab) während der Studie nicht wieder reduziert werden.

Nach einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung sollten die Patientinnen und Patienten weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen. Die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war zwar nicht vorgesehen, jedoch war den Therapieabbrechern die Einnahme einer Migräneakutmedikation erlaubt.

Die in der Studie HER-MES eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn durchschnittlich 11 Kopfschmerztag und 10 Migränetage pro Monat. Auf Basis der vorgelegten Studiencharakteristika zu Baseline lässt sich nicht ableiten, wie groß jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer bzw. episodischer Migräne war. 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie HER-MES trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage pro Monat)

In der Studie HER-MES war ein Migränetag definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin oder 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 Responderanalysen zur Reduktion um $\geq 50\%$ über die letzten drei Monate und über den ersten Monat als relevant herangezogen.

Es zeigt sich sowohl für den Zeitraum der letzten drei Monate als auch für den Zeitraum des ersten Monats jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HER-MES mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder 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 zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung im HIT-6-Gesamtscore um jeweils ≥ 5 Punkte, als auch um jeweils $\geq 6,3$ Punkte dargestellt.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020²) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle

2 Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HIT-6 anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 6,3$ Punkte) als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt „allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz“ zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte im HIT-6 ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab gegenüber Topiramate. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte im HIT-6) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramate.

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 bzw. 9,4 und 9,6 Punkte)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020²) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 5 Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier $\geq 9,4$ bzw. 9,6 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte im SF-36 sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore je ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab gegenüber Topiramate. Für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS bzw. Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 MCS) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramate.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Erenumab und Topiramate.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramaten.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramaten. Für den Endpunkt Obstipation hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab.

Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, liegen für die erneute Nutzenbewertung von Erenumab die Ergebnisse der Studie HER-MES vor. Diese Studie ermöglicht vergleichende Aussagen für Erenumab gegenüber Topiramaten über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität für die Endpunkte zu „Migränetagen pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 24 sowohl im generischen SF-36, als auch im HIT-6 statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber Topiramaten, die im Ausmaß als beträchtlich gewertet werden.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramaten ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zu Woche 24 ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramaten, während bei der Gesamtrate der SUE keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Vorteil wird durch die Ergebnisse für spezifische UEs bestätigt. In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie zu Woche 24 ausschließlich positive Effekte, denen keine relevanten 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 Topiramaten bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten 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-IV-Studie HER-MES.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie HER-MES auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zwar bestand unter der Therapie mit Topiramaten die Möglichkeit, die Dosisanpassung beim Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verlängern oder die angestrebte Zieldosis auf den Zielbereich zwischen 50 und 100 mg zu verringern, jedoch durfte die einmal erreichte Dosis von Topiramaten während der Studie nicht wieder reduziert werden. In den jeweiligen Fachinformationen werden keine konkreten Vorgaben oder Einschränkungen zur Dosisreduktion definiert.

Die in der Studie grundsätzlich nicht erlaubte Dosisreduktion (sowohl von Topiramaten als auch von Erenumab) hatte zur Folge, dass beim Auftreten unerwünschter Ereignisse die Handlungsmöglichkeiten der Prüferin bzw. des Prüfers eingeschränkt waren. So war die Abbruchrate vor allem im Topiramatenarm hoch; dort brachen 39 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig ab (vs. 11 % im Erenumabarm). Als Hauptgrund für den Abbruch der Therapie wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse genannt. Dies legt den Rückschluss nahe, dass die Ergebnisse – insbesondere für den primären Endpunkt der Studie „Abbruch wegen UEs“ – auch durch die fehlende Möglichkeit einer Dosisreduktion zugunsten einer Therapie mit Erenumab beeinflusst wurden. Insgesamt ergeben sich aus der nicht erlaubten Dosisreduktion Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit.

Darüber hinaus resultieren aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen der Studie HER-MES weitere Einschränkungen der Aussagesicherheit. Im Rahmen der Studie war nach einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung keine Folgetherapie im Sinne anderer Migräneprophylaxen vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten sollten bei einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung zwar weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen, die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war jedoch nicht erlaubt. Die Patientinnen und Patienten durften lediglich ihre Therapie zur Behandlung akuter Migräneattacken fortführen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass die Patientinnen und Patienten im Topiramatenarm die Therapie überwiegend bereits während der ersten 6 Wochen der Studie abbrachen. Somit erhielten diese Patientinnen und Patienten über einen langen Zeitraum der Studie keine Therapie zur Migräneprophylaxe. Durch die stark abweichenden Behandlungsdauern entstehen insgesamt Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse.

Insgesamt verbleiben relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, sodass in der Gesamtschau bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Aimovig mit dem Wirkstoff Erenumab aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 Verfo.

Aimovig ist zugelassen zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die vorliegende Bewertung bezieht sich jedoch nur auf die Patientenpopulation: „Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A bestimmt.

Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der RCT HERMES vor, in der Erenumab gegenüber Topiramat verglichen wird.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität für die Endpunkte zu „Migränetagen pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 24 sowohl im generischen SF-36, als auch im HIT-6 statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber Topiramat, die im Ausmaß als beträchtlich gewertet werden. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zu Woche 24 ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramat, während bei der Gesamtrate der SUE keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext verbleiben jedoch Unsicherheiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für die Patientengruppe, die Gegensatz dieses Beschlusses ist, werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet.

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung der in den

vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation³ hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.

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: 9. August 2021):

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 Patientinnen und Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Flunarizin werden 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

³ Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019. Beschluss zu Fremanezumab vom 7. November 2019.

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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erenumab	kontinuierlich, alle 28 Tage	13	1	13
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
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁴	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

⁴ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erenumab	70 mg - 140 mg	70 mg - 140 mg	1x 70 mg - 1x 140 mg	13	13 x 70 mg - 13 x 140 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg - 75 mg	25 mg - 75 mg	1 x 25 mg - 1 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	121 - 146	121 x 5 mg - 146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	365	365 x 100 mg - 365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg - 120 mg	2 x 40 mg - 3 x 40 mg	365	730 x 40 mg - 1095 x 40 mg
Topiramate	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁴	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3	8,6 x 100 Einheiten

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 70mg	3 ILO	1 465,10 €	1,77 €	80,51 €	1 382,82 €
Erenumab 140 mg	3 ILO	1 465,10 €	1,77 €	80,51 €	1 382,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁵	100 FTA	18,33 €	1,77 €	0,58 €	15,98 €
Amitriptylin 75 mg ⁵	100 FTA	29,46 €	1,77 €	1,46 €	26,23 €
Flunarizin 5 mg ⁵	100 HKP	32,55 €	1,77 €	1,70 €	29,08 €
Flunarizin 5 mg ⁵	50 HKP	22,42 €	1,77 €	0,90 €	19,75 €
Flunarizin 10 mg ⁵	100 HKP	52,38 €	1,77 €	3,27 €	47,34 €
Flunarizin 10 mg ⁵	50 HKP	33,13 €	1,77 €	1,75 €	29,61 €
Metoprolol 100 mg ⁵	100 TAB	13,83 €	1,77 €	0,22 €	11,84 €
Metoprolol 200 mg ⁵	100 RET	19,23 €	1,77 €	0,65 €	16,81 €
Propranolol ⁵	100 TAB	19,22 €	1,77 €	0,65 €	16,80 €
Topiramal ⁵	200 FTA	83,40 €	1,77 €	5,72 €	75,91 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten PIJ	1 261,67 €	1,77 €	69,24 €	1 190,66 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

⁵ Festbetrag

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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Erenumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Mai 2021 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 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. September 2021 21. September 2021 5. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken