



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Erenumab

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	41
5.2	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	50

5.3	Stellungnahme Lundbeck GmbH.....	57
5.4	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	69
5.5	Stellungnahme European Headache Federation	80
5.6	Stellungnahme TEVA GmbH.....	83
5.7	Stellungnahme ratiopharm GmbH.....	95
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	99
5.9	Stellungnahme Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.	117
5.10	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	129
D.	Anlagen.....	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	136
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	152

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

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 Topiramamat 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 Topiramid, 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 Topiramat 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 in Frage kommen, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat 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. Topiramat. 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 Topiramat. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem in beiden Studienarmen zum Zwecke der Verblindung entsprechende Placebopräparate. Unter der Therapie mit Topiramat 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 Topiramat (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 Kopfschmerztage 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 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.

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

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 05.11.2020¹) 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 Topiramate.

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 Topiramate. 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 Prüffürztin bzw. des Prüffarztes 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 den unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen der Studie HER-MES weitere Einschränkungen der Aussagesicherheit. Im Rahmen der Studie war nach einem vorzeitigem Abbruch der Behandlung keine Folgetherapie im Sinne anderer Migräneprophylaxen vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten sollten bei einem vorzeitigem 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 Topiramatarms 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 HER-MES 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 Topiramamat 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

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.

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 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch 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

⁴ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

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 €
Topiram 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 €

⁵ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 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 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

5. Beschluss



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 (Migräne-Prophylaxe))

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 11.06.2019 B2) und durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2019 (BAnz AT 15.10.2019 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Angaben zu dem Wirkstoff Erenumab (Migräne-Prophylaxe) in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 11.06.2019 B2) werden wie folgt geändert:

1. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt gefasst:

a) Der Abschnitt unter der Überschrift „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt gefasst:

aa) Die Abschnitte nach den Buchstaben a) und b) werden durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber Topiramate:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“.

bb) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c) wird Abschnitt b).

b) Der Abschnitt unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird wie folgt gefasst:

aa) Nach der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird die Angabe in der Fußnote 3 „³Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71), sofern nicht anders indiziert“ durch folgende Angabe ersetzt:

„³Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71 und A21-58), sofern nicht anders indiziert“.

bb) Die Abschnitte nach den Buchstaben a) und b) werden durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der Symptomatik (Migränetage pro Monat).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im HIT-6 sowie im SF-36 (PCS + MCS).
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei Abbruch aufgrund von UEs; insgesamt keine Vor- oder Nachteile bei den Gesamtraten.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie HER-MES: RCT Erenumab vs. Topiramamat (24-Wochen-Daten)

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramamat		Erenumab vs. Topiramamat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	388	0 (0)	---

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramamat		Erenumab vs. Topiramamat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ¹
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat					
Reduktion um ≥ 50 % über die letzten 3 Monate	388 ^b	215 (55,4)	388 ^b	121 (31,2)	1,78 [1,50; 2,11]; < 0,001 AD: 24,2 %
Reduktion um ≥ 50 % über den 1. Monat	388 ^c	147 (37,9)	388 ^c	86 (22,2)	1,71 [1,36; 2,14]; < 0,001 AD: 15,7 %

¹ Nur bei signifikanten Ergebnissen

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ¹
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ^d					
Verbesserung um ≥ 6,3 Punkte (entspricht 15 %)	388 ^e	251 (64,7)	388 ^e	178 (45,9)	1,41 [1,24; 1,61]; < 0,001 AD: 18,8 %
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^e	280 (72,2)	388 ^e	209 (53,9)	1,34 [1,20; 1,50]; < 0,001 AD: 18,3 %
SF-36v2 ^f					
körperlicher Summenscore (PCS) ^g : Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte (entspricht 15 %)	388 ^h	93 (24,0)	388 ^h	77 (19,8)	1,21 [0,92; 1,58]; 0,166
psychischer Summenscore (MCS) ⁱ : Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte (entspricht 15 %)	388 ^h	45 (11,6)	388 ^h	31 (8,0)	1,45 [0,94; 2,24]; 0,093
PCS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^h	185 (47,7)	388 ^h	145 (37,4)	1,28 [1,08; 1,51]; 0,004 AD: 10,3 %
MCS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^h	98 (25,3)	388 ^h	65 (16,8)	1,51 [1,14; 2,00]; 0,004 AD: 8,5 %

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ¹
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	388	338 (87,1)	388	361 (93,0)	–
SUEs	388	10 (2,6)	388	19 (4,9)	0,53 [0,25; 1,12]; 0,095
Abbruch wegen UEs	388	41 (10,6)	388	151 (38,9)	0,27 [0,20; 0,37]; < 0,001 AD: 28,3 %
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE), darin enthalten:	388	96 (24,7)	388	253 (65,2)	0,38 [0,31; 0,46]; < 0,001 AD: 40,5 %
Parästhesie (PT, UE)	388	17 (4,4)	388	159 (41,0)	0,11 [0,07; 0,17]; < 0,001 AD: 36,6 %
Aufmerksamkeitsstörung (PT, UE)	388	18 (4,6)	388	63 (16,2)	0,29 [0,17; 0,47]; < 0,001 AD: 11,6 %
Schwindelgefühl (PT, UE)	388	28 (7,2)	388	60 (15,5)	0,47 [0,30; 0,71]; < 0,001 AD: 8,3 %
Übelkeit (PT, UE)	388	36 (9,3)	388	71 (18,3)	0,51 [0,35; 0,74]; < 0,001 AD: 9,0 %
Obstipation (PT, UE)	388	48 (12,4)	388	12 (3,1)	4,00 [2,16; 7,41]; < 0,001 AD: 9,3 %

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramamat		Erenumab vs. Topiramamat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ¹
Ermüdung (PT, UE)	388	44 (11,3)	388	74 (19,1)	0,59 [0,42; 0,84]; 0,003 AD: 7,8 %
Appetit vermindert (PT, UE)	388	8 (2,1)	388	40 (10,3)	0,20 [0,09; 0,42]; < 0,001 AD: 8,2 %

a. Wald-Test

b. Die Werte von 10 (2,6 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 17 (4,4 %) Patientinnen und Patienten im Topiramamatarm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

c. Die Werte von 5 (1,3 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 3 (0,8 %) Patientinnen und Patienten im Topiramamatarm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

d. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

e. Die Werte von 24 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 30 (7,7 %) Patientinnen und Patienten im Topiramamatarm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

f. keine Angaben zu Subskalen vorhanden

g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

h. Die Werte von 25 (6,4 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 33 (8,5 %) Patientinnen und Patienten im Topiramamatarm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.

i. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

“

cc) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c) wird Abschnitt b).

2. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt gefasst:

a) Die Abschnitte nach den Buchstaben a) und b) werden durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

ca. 1 540 100 – 1 568 800 Patientinnen und Patienten“.

b) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c) wird Abschnitt b).

3. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird vor den Wörtern „Die Einleitung und Überwachung“ die Angabe „(letzter Zugriff: 28. Februar 2019) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-productinformation_de.pdf“ durch folgende Angabe ersetzt:

„(letzter Zugriff: 9. August 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_de.pdf“.

4. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt gefasst:

a) Die Abschnitte nach den Buchstaben a) und b) werden durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab	5 992,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,33 € - 95,74 €
Flunarizin	48,83 € - 76,95 € ²
Metoprolol	43,22 € - 61,36 €
Propranolol	122,64 € - 183,96 €
Topiramate	277,07 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	3 413,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“.

b) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c) wird Abschnitt b).

2 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.

3 Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Oktober 2021

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:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Erenumab
(Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe))**

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 11.06.2019 B2) und durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2019 (BAnz AT 15.10.2019 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Angaben zu dem Wirkstoff Erenumab (Migräne-Prophylaxe) in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 11.06.2019 B2) werden wie folgt geändert:

1. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt gefasst:

a) Der Abschnitt unter der Überschrift „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt gefasst:

aa) Die Abschnitte nach den Buchstaben a und b werden durch folgenden Abschnitt a ersetzt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber Topiramate:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“.

bb) Der bisherige Abschnitt nach Buchstabe c wird Abschnitt b.

b) Der Abschnitt unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird wie folgt gefasst:

aa) Nach der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird die Angabe in der Fußnote 3 „³Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71), sofern nicht anders indiziert“ durch folgende Angabe ersetzt:

„³Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71 und A21-58), sofern nicht anders indiziert“.

bb) Die Abschnitte nach den Buchstaben a und b werden durch folgenden Abschnitt a ersetzt:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der Symptomatik (Migränetage pro Monat).

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im HIT-6 sowie im SF-36 (PCS + MCS).
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei Abbruch aufgrund von UEs; insgesamt keine Vor- oder Nachteile bei den Gesamtraten.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie HER-MES: RCT Erenumab vs. Topiramate (24 Wochen-Daten)

Studie HER-MES Endpunkt	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	388	0 (0)	–

Studie HER-MES Endpunkt Skala	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ^d

Morbidität

Symptomatik: Migränetage/Monat

Reduktion um ≥ 50 % über die letzten 3 Monate	388 ^b	215 (55,4)	388 ^b	121 (31,2)	1,78 [1,50; 2,11]; < 0,001 AD: 24,2 %
Reduktion um ≥ 50 % über den 1. Monat	388 ^c	147 (37,9)	388 ^c	86 (22,2)	1,71 [1,36; 2,14]; < 0,001 AD: 15,7 %

Studie HER-MES Endpunkt Skala	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)^d

Verbesserung um ≥ 6,3 Punkte (entspricht 15 %)	388 ^e	251 (64,7)	388 ^e	178 (45,9)	1,41 [1,24; 1,61]; < 0,001 AD: 18,8 %
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^e	280 (72,2)	388 ^e	209 (53,9)	1,34 [1,20; 1,50]; < 0,001 AD: 18,3 %

SF-36v2^f

körperlicher Summenscore (PCS) ^g : Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte (entspricht 15 %)	388 ^h	93 (24,0)	388 ^h	77 (19,8)	1,21 [0,92; 1,58]; 0,166
---	------------------	-----------	------------------	-----------	-----------------------------

⁴ Nur bei signifikanten Ergebnissen



Studie HER-MES Endpunkt Skala	Erenumab		Topiramamat		Erenumab vs. Topiramamat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 %-KI); p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ^d
psychischer Summenscore (MCS) ^f : Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 %)	388 ^h	45 (11,6)	388 ^h	31 (8,0)	1,45 [0,94; 2,24]; 0,093
PCS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^h	185 (47,7)	388 ^h	145 (37,4)	1,28 [1,08; 1,51]; 0,004 AD: 10,3 %
MCS: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	388 ^h	98 (25,3)	388 ^h	65 (16,8)	1,51 [1,14; 2,00]; 0,004 AD: 8,5 %

Studie HER-MES Endpunkt	Erenumab		Topiramamat		Erenumab vs. Topiramamat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 %-KI); p-Wert ^a absolute Differenz (AD) ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	388	338 (87,1)	388	361 (93,0)	-
SUEs	388	10 (2,6)	388	19 (4,9)	0,53 [0,25; 1,12]; 0,095
Abbruch wegen UEs	388	41 (10,6)	388	151 (38,9)	0,27 [0,20; 0,37]; < 0,001 AD: 28,3 %
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE), darin enthalten:	388	96 (24,7)	388	253 (65,2)	0,38 [0,31; 0,46]; < 0,001 AD: 40,5 %
Parästhesie (PT, UE)	388	17 (4,4)	388	159 (41,0)	0,11 [0,07; 0,17]; < 0,001 AD: 36,6 %
Aufmerksamkeitsstörung (PT, UE)	388	18 (4,6)	388	63 (16,2)	0,29 [0,17; 0,47]; < 0,001 AD: 11,6 %
Schwindelgefühl (PT, UE)	388	28 (7,2)	388	60 (15,5)	0,47 [0,30; 0,71]; < 0,001 AD: 8,3 %
Übelkeit (PT, UE)	388	36 (9,3)	388	71 (18,3)	0,51 [0,35; 0,74]; < 0,001 AD: 9,0 %
Obstipation (PT, UE)	388	48 (12,4)	388	12 (3,1)	4,00 [2,16; 7,41]; < 0,001 AD: 9,3 %
Ermüdung (PT, UE)	388	44 (11,3)	388	74 (19,1)	0,59 [0,42; 0,84]; 0,003 AD: 7,8 %
Appetit vermindert (PT, UE)	388	8 (2,1)	388	40 (10,3)	0,20 [0,09; 0,42]; < 0,001 AD: 8,2 %



- a) Wald-Test
- b) Die Werte von 10 (2,6 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 17 (4,4 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
- c) Die Werte von 5 (1,3 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 3 (0,8 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
- d) Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)
- e) Die Werte von 24 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 30 (7,7 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
- f) keine Angaben zu Subskalen vorhanden
- g) Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)
- h) Die Werte von 25 (6,4 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 33 (8,5 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.
- i) Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis⁴

- cc) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c wird Abschnitt b.
2. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt gefasst:
- a) Die Abschnitte nach den Buchstaben a und b werden durch folgenden Abschnitt a ersetzt:
 - „a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt
ca. 1 540 100 – 1 568 800 Patientinnen und Patienten“.
 - b) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c wird Abschnitt b.
3. In Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird vor den Wörtern „Die Einleitung und Überwachung“ die Angabe „(letzter Zugriff: 28. Februar 2019): https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-productinformation_de.pdf“ durch folgende Angabe ersetzt:
„(letzter Zugriff: 9. August 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_de.pdf“.

4. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt gefasst:

- a) Die Abschnitte nach den Buchstaben a und b werden durch folgenden Abschnitt a ersetzt:
 - „a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erenumab	5 992,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,33 € – 95,74 €
Flunarizin	48,83 € – 76,95 € ⁵
Metoprolol	43,22 € – 61,36 €
Propranolol	122,64 € – 183,96 €
Topiramamat	277,07 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁶	3 413,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt⁴.

- b) Der bisherige Abschnitt nach dem Buchstaben c wird Abschnitt b.

⁵ Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

⁶ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Erenumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. August 2021 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 Patientengruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.08.2021
- **Beschlussfassung:** Ende Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-669)

Modul 1

(pdf 150,48 kB)

Modul 2

(pdf 209,11 kB)

Modul 3

(pdf 933,84 kB)

Modul 4

(pdf 2,00 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 8,12 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 6,14 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Erenumab (Aimovig®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Stand der Information: Juni 2020

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 02.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 715,82 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

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 **23.08.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Erenumab - 2021-05-01-D-669*). 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 beigefügt 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 06.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Erenumab – Antrag auf erneute Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 04.03.2021

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/679/>

02.08.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe
Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschlusstext

(pdf 61,58 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(pdf 65,67 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. September 2021 um 10:00 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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	19.08.2021
Lilly Deutschland GmbH	11.08.2021
Lundbeck GmbH	19.08.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.08.2021
European Headache Federation	22.08.2021
TEVA GmbH	23.08.2021
ratiopharm GmbH	23.08.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.08.2021
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.	23.08.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.08.2021

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						
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ehrlich, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finkes, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Nass, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wagner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lundbeck GmbH						
Löhr, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Domdey, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Köhler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Maaske, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
European Headache Federation						
Reuter, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

TEVA GmbH						
Diessel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ratiopharm GmbH						
Schneller, Fr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Rath, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lempert, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.						
Jürgens, Hr. PD Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	19.08.2021
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig® (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-669)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit dem 26. Juli 2018 ist Erenumab mit dem Handelsnamen Aimovig® zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen.

Die Novartis Pharma GmbH hat erstmalig am 29. Oktober 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Erenumab eingereicht. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hat Novartis am 11. Januar 2021 eine erneute Nutzenbewertung beantragt und hierfür am 29. April 2021 das Nutzendossier vorgelegt. Am 01. Mai 2021 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 02. August 2021 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A21-58 als Bericht Nr. 1161 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Novartis nimmt als der für Aimovig® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

1. Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und Folgetherapie nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation
2. Endpunktkategorie des HIT-6
3. Schwellenwerte für Responderanalysen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und Folgetherapie nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation</u></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Topiramate „bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der mindestens beträchtlich ist“, besteht.</p> <p>Aufgrund folgender Einschränkungen kann der Zusatznutzen aus Sicht des IQWiG nicht quantifiziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat• unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zVT wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, eine Folgetherapie erhalten hätten <p>Novartis möchte sich dazu äußern:</p> <p>Hintergrund der HER-MES-Studie war die von Novartis angestrebte Neubewertung von Erenumab, um Evidenz für ein größeres Patientenkollektiv zur Verfügung zu stellen. Dafür wurde die Studie eigens für das AMNOG in enger Absprache mit dem G-BA entwickelt: Das Studiendesign, die Endpunkte sowie die zVT wurden in mehreren</p>	<p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Unter der Therapie mit Topiramate 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 Topiramate (und Erenumab) während der Studie nicht wieder reduziert werden.</p> <p>Nach einem vorzeitigem 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 Therapieabbruchern die Einnahme einer Migräneakutmedikation erlaubt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beratungsgesprächen gemeinsam im Vorfeld festgelegt. Zudem wurden in die HER-MES-Studie nur deutsche Zentren eingeschlossen, um die lokalen Gegebenheiten möglichst gut abbilden zu können.</p> <p>1. Dosisreduktion</p> <p>Topiramamat soll laut Fachinformation mit 25 mg pro Woche auftitriert werden (empfohlene Gesamttagesdosis zur Migräne-Prophylaxe: 100 mg (1)). Dies wurde von den Ärzten sehr sorgfältig umgesetzt. In der Studie hatten die Patienten die Option, bei Unverträglichkeiten der Therapie zu pausieren. Damit gab man dem Patienten die Möglichkeit, die Titrationsphase von 4 Wochen gemäß Fachinformation (1) auf 6 Wochen zu verlängern. Bezüglich einer möglichen Dosisreduktion gibt die Fachinformation keine expliziten Vorgaben. In beiden Studienarmen war keine Dosisreduktion während der Studie vorgesehen.</p> <p>Eine mögliche Dosisreduktion von Topiramamat bei Unverträglichkeit war mit dem G-BA im Vorfeld mehrmals beraten worden. Final kam man gemeinsam zu dem Ergebnis, dass „es nicht sachgerecht sei, in der Studie eine zulassungskonforme Dosierung bei Unverträglichkeit zu reduzieren. Dies gilt sowohl für die minimal zu erreichende Dosierung von 50 mg als auch für höhere Dosierungen. Bei weiterbestehender Unverträglichkeit ist ein Abbruch der Therapie akzeptabel.“ (2).</p> <p>Novartis stimmt der IQWiG-Bewertung zu, dass nicht davon ausgegangen werde, „dass die großen Effekte bei einzelnen unerwünschten Ereignissen (insbesondere Parästhesien) durch Dosisreduktionen massiv verringert würden.“</p>	<p>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.</p> <p>Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Zwar bestand unter der Therapie mit Topiramamat die Möglichkeit, die Dosistitration 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 Topiramamat während der Studie nicht wieder reduziert werden. In den jeweiligen Fachinformationen werden keine konkreten Vorgaben oder Einschränkungen zur Dosisreduktion definiert.</p> <p>Die in der Studie grundsätzlich nicht erlaubte Dosisreduktion (sowohl von Topiramamat als auch von Erenumab) hatte zur Folge, dass beim Auftreten unerwünschter Ereignisse die Handlungsmöglichkeiten der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eingeschränkt waren. So war die Abbruchrate vor allem im Topiramamatarm 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Folgetherapie nach Therapieabbruch</p> <p>Der G-BA hat für Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, „Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie“ als zVT bestimmt (3). Das Erlauben einer weiteren Prophylaxe nach Behandlungsabbruch entspricht nach unserem Verständnis nicht der korrekten Umsetzung der zVT.</p> <p>Auch die Folgetherapie bei Therapieabbruch wurde im Vorfeld mit dem G-BA beraten. Auf Nachfrage von Novartis, ob das Vorgehen, Therapieabbrecher bis zum Studienende ohne weitere prophylaktische Medikation ausschließlich mit Akutmedikation zu behandeln, akzeptabel sei, schreibt der G-BA in seiner Niederschrift: „Da es sich um eine insgesamt kurze Studie handelt, steht dieses Vorgehen einer möglichen Berücksichtigung der Studie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht entgegen.“ (4).</p> <p>Die Ergebnisse der HER-MES Studie zeigen einen deutlichen Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramat in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dies bestätigt auch das IQWiG mit einem nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>beeinflusst wurden. Insgesamt ergeben sich aus der nicht erlaubten Dosisreduktion Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit.</p> <p>Darüber hinaus resultieren aufgrund den 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 Topiramatarm 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.</p> <p>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.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p>Anmerkung: Endpunktkategorie des HIT-6</p> <p>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 das Instrument die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) nicht abbildet.</p> <p>Diese Einstufung steht im Widerspruch zum G-BA-Beschluss zu Erenumab vom 02. Mai 2019 in derselben Indikation. Hier wird der HIT-6 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (5).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der HIT-6 wird der krankheitsspezifischen Lebensqualität zugeordnet und abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich ein Zusatznutzen von Erenumab gegenüber Topiramaten in der Lebensqualität (Ausmaß: beträchtlich).</p>	<p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HERMES 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.</p> <p>Im Dossier wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit</p>

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. 18 f	<p>Anmerkung: Schwellenwerte für Responderanalysen</p> <p>Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen des G-BA hinsichtlich der Responseschwellen ist noch nicht abgeschlossen. Daher sind die gut validierten, etablierten und präspezifizierten Responseschwellen zur Ableitung des Zusatznutzens weiterhin zu berücksichtigen.</p> <p>Der G-BA folgt den Empfehlungen und der verfügbaren Evidenz und erkennt eine präspezifizierte MID von 5 Punkten bei den beiden Skalen des SF-36 und beim HIT-6 an (5-7). Erenumab zeigt bei der präspezifizierten 5-Punkte-Responseschwelle des körperlichen (PCS) sowie des psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 und auch im HIT-6 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im Vergleich zu Topiramamat.</p> <p>Dieses Ergebnis ist in der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch die Berücksichtigung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse bei der PCS/MCS-5-Punkte Response sowie der 5-Punkte-Response im HIT-6 ergibt sich ein Zusatznutzen von Erenumab gegenüber Topiramamat in der Lebensqualität (Ausmaß: beträchtlich).</p>	<p>einer Verbesserung im HIT-6-Gesamtscore um jeweils ≥ 5 Punkte, als auch um jeweils $\geq 6,3$ Punkte dargestellt.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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 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.</p>

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

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)
		<p>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 Topiramaten. 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 Topiramaten.</p> <p><i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 bzw. 9,4 und 9,6 Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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</p>

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)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Heumann Pharma GmbH Co. Generica K. G. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten (Stand: 01/2020). 2020.
2. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 ABs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-039. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) sowie zuletzt 2018-B-155 Erenumab zur Migräneprophylaxe. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 ABs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-155. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab vom 2. Mai 2019. 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib vom 21. September 2017. 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, . Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)) vom 18. Februar 2021. 2021.

5.2 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	11.8.2021
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig® <i>Stellungnahme - Erenumab - 2021-05-01-D-669.</i> G-BA Beschluss vom 4.3.2021 (Antrag auf erneute Nutzenbewertung) IQWiG - Bericht – Nr. 1161, Auftrag A21-58, Version 1.0, Stand 28.07.2021
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)
<p>Am 02.08.2021 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® (1). Der Wirkstoff wurde für die Indikation Migräne bewertet.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen / Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommt, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich) gibt (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Galcanezumab (Emgality®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Erenumab/Aimovig®.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Das IQWiG wirft in seinem Bericht (u.a. auf Seite 7) die Frage auf inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion für Topiramate (und Erenumab) die unerwünschten Ereignisse sowie die Abbruchraten beeinflusst hat.</p> <p>Es wird weiterhin die Frage aufgeführt welche Effekte eingetreten wären, wenn bei Abbruch eine Folgetherapie erfolgt wäre.</p> <p>Zudem seien die beschriebenen Effekte in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse aufgrund der beschriebenen Einschränkungen nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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).</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie vom IQWiG auf S. 18 ff. aufgeführt, werden zudem nicht alle vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen zur Lebensqualität (SF-36) in die Bewertung einbezogen bzw. lediglich im Anhang ergänzend dargestellt.</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-IV-Studie HER-MES.</p> <p>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.</p> <p>Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Zwar bestand unter der Therapie mit Topiramate die Möglichkeit, die Dosistitration 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 Topiramate während der Studie nicht wieder reduziert werden. In den jeweiligen Fachinformationen werden keine konkreten Vorgaben oder Einschränkungen zur Dosisreduktion definiert.</p> <p>Die in der Studie grundsätzlich nicht erlaubte Dosisreduktion (sowohl von Topiramate 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 Topiramatearm 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Darüber hinaus resultieren aufgrund den 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 Topiramatarms 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.</p> <p>Insgesamt verbleiben relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, sodass in der Gesamtschau bezüglich der</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.
Hinsichtlich der Lebensqualität sollte aus Sicht von Lilly die komplette vorgelegte Evidenz in die Bewertung einbezogen werden, bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext die Meinung der Fachgesellschaften Berücksichtigung finden.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend zeigen sich [...] in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 24 sowohl im generischen SF-36, als auch im HIT-6 statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber Topiramamat, die im Ausmaß als beträchtlich gewertet werden.

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:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 1161 (A21-58) 2021 [updated 03.08.2021]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Juli 2021.

5.3 Stellungnahme Lundbeck GmbH

Datum	18.08.2021
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	<i>Lundbeck GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 02.08.2021 wurde auf der Internetseite des G-BA der IQWiG-Bewertungsbericht zu Erenumab (Aimovig®) veröffentlicht [1]. Es handelt sich um eine Bewertung nach § 14 der Verfahrensordnung des G-BA [2], d. h. eine Bewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (Novartis Pharma GmbH) aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Hintergrund für die Bewertung ist der Abschluss der Studie HER-MES1, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab im Vergleich zu Topiramate untersucht werden [3].</p> <p>Gegenstand der aktuellen Bewertung ist ausschließlich Teilpopulation a (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen) und nicht Teilpopulation b (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen²). Für Teilpopulation b hat Erenumab im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) in der Erstbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt [4, 5], für diese Teilpopulation liegen keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

1 Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine

2 Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht in Frage kommen sind Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin und Botulinumtoxin A nicht ansprechen, sie nicht vertragen oder für diese nicht geeignet sind.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lundbeck nimmt zu den folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 438 1108 869">1. Bestimmung der Größe der Zielpopulation <u>Position von Lundbeck</u> Das von Novartis gewählte Vorgehen aus den Patientenzahlen der vorherigen Teilpopulationen a und b die Summe zu bilden, um die Größe der neuen Teilpopulation a zu ermitteln, stellt ein adäquates Vorgehen dar. Die Annahme einer jährlichen Steigerung der Prävalenzrate, wie durch Novartis erfolgt, ist nachvollziehbar. Eine entsprechende Steigerungsrate wäre jedoch nicht nur für Teilpopulation a (neu), sondern auch für die Bestimmung der Größe von Teilpopulation b (neu) zu berücksichtigen.<li data-bbox="212 885 1108 1252">2. Headache Impact Test (HIT-6) <u>Position von Lundbeck</u> Der Headache Impact Test ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kopfschmerzerkrankungen. Zusätzlich zu der neuen Responseschwelle von 6,3 Punkten (15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0) ist auch eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte ein relevanter Schwellenwert. <p>Die Position von Lundbeck zu den beiden Aspekten wird im Folgenden im Detail erläutert.</p>	

1. Bestimmung der Größe der Zielpopulation

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie/Aufteilung der Patientenpopulation

In der aktuellen Nutzenbewertung wurde im Unterschied zur Erstbewertung das Anwendungsgebiet von Erenumab vom G-BA nicht in drei, sondern in zwei Teilpopulationen unterteilt, wobei Patienten der vormaligen Teilpopulation b (alt) jetzt gemeinsam mit Patienten der vorherigen Teilpopulation a (alt) in die neue Teilpopulation a (neu) zusammengefasst sind. Hintergrund für die neue Aufteilung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die erfolgte Änderung der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label-Use) zu Valproinsäure [6]. Nach der aktuellen Fassung der Arzneimittelrichtlinie ist die Anwendung von Valproinsäure nunmehr erst nach Versagen **aller** anderen zugelassenen Migräneprophylaktika (inklusive Erenumab) vorgesehen. Valproinsäure war in der ersten Bewertung gemeinsam mit Botulinumtoxin A die zVT für Teilpopulation b (alt), bei der die Therapien (Wirkstoffklassen) Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin nicht geeignet waren oder nicht angesprochen hatten. Diese zVT-Festlegung ist nach Änderung der Arzneimittelrichtlinie nicht mehr möglich. Vor dem beschriebenen Hintergrund der Änderung ist die „Annahme des pU“, „dass die damaligen Teilpopulationen a (alt) und b (alt) in Summe der jetzigen Teilpopulation a (neu) entsprechen“ [1] (S. 34 des IQWiG-Bewertungsberichts) eine direkte Konsequenz aus der aktuellen Sachlage und somit ein adäquates Vorgehen für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation. Auch vom IQWiG wird dieser Einschätzung „weitgehend gefolgt“ [1] (S. 34 des IQWiG-Bewertungsberichts).

Teilpopulation b (neu) entspricht der vorherigen Patientenpopulation c. Einzig die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für diese Teilpopulation vom G-BA von BSC zu Galcanezumab oder Fremanezumab geändert. Sowohl Erenumab als auch Galcanezumab und Fremanezumab konnten für diese Population einen beträchtlichen

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.

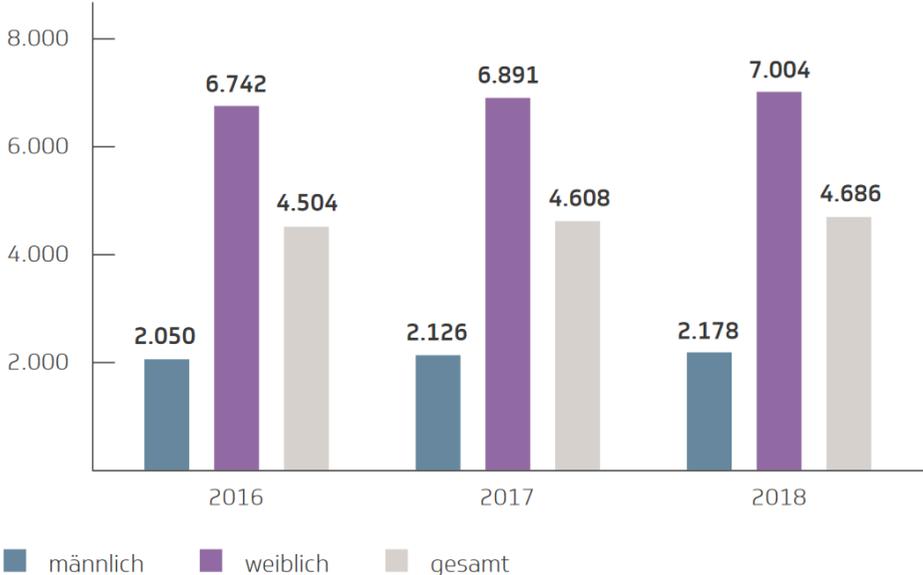
Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

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 Indikation 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.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen gegenüber BSC zeigen [7-10] und haben daher aus Sicht des G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelöst.</p> <p><u>Größe der Zielpopulation (Steigerungsrate)</u></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (Novartis) ermittelte die Prävalenzraten für die Jahre 2017, 2015 und 2012 über eine GKV-Routinedatenanalyse und erhielt einen Anteil prävalenter erwachsener Patienten von jeweils 3,8 %, 3,5 % und 3,1 % [11]. Ebenfalls basierend auf diesen Daten berechnete Novartis eine jährliche Steigerungsrate von 3,8 % und somit eine größere Zielpopulation als in der Erstbewertung aus dem Jahr 2019. Die Annahme von Novartis, dass der Anteil prävalenter erwachsener Patienten von 3,8 % (ermittelt für 2017) eine Unterschätzung darstellt, ist nachvollziehbar. Ob eine kontinuierliche Steigerung der jährlichen Prävalenzrate um 3,8 % pro Jahr die Realität abbildet, bleibt jedoch offen. Eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenzrate in den von Novartis durchgeführten Analysen ergibt sich ebenfalls aus den Angaben im 2020 veröffentlichten Kopfschmerzreport der Techniker Krankenkasse [12]: Die Techniker Krankenkasse ermittelte aus den Daten ihrer Versicherten für das Jahr 2017 eine Migräneprävalenz von 4,6 % und damit einen höheren Wert als aus der Stichprobe von Novartis ermittelt wurde. Die Steigerungsrate der Prävalenz der TK-Stichprobe ist hingegen niedriger und kann für den Zeitraum von 2017 bis 2018 als gerundet 1,7 % berechnet werden (s. Abbildung).</p> <p>Abbildung aus [12]: Gesamtprävalenz von Migräne nach Geschlecht pro 100.000 Versicherte</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Prävalente Versicherte (pro 100.000)</p>  <table border="1"> <caption>Prävalente Versicherte (pro 100.000)</caption> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>männlich</th> <th>weiblich</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>2.050</td> <td>6.742</td> <td>4.504</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>2.126</td> <td>6.891</td> <td>4.608</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>2.178</td> <td>7.004</td> <td>4.686</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt sind die Angaben von Novartis plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet. Geht man tatsächlich von einer entsprechenden Zunahme der Prävalenz der Migräne aus, so muss diese Steigerung sowohl für die bewertete Teilpopulation a (neu) als auch für Teilpopulation b (neu), die nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist, angenommen werden, da sich beide Teilpopulationen auf die gleiche Grundgesamtheit beziehen.</p> <p>Sollte der G-BA im Rahmen der aktuellen Bewertung nach § 14 der Verfahrensordnung beabsichtigen, die Patientenzahlen in Teilpopulation</p>	Jahr	männlich	weiblich	gesamt	2016	2.050	6.742	4.504	2017	2.126	6.891	4.608	2018	2.178	7.004	4.686	
Jahr	männlich	weiblich	gesamt														
2016	2.050	6.742	4.504														
2017	2.126	6.891	4.608														
2018	2.178	7.004	4.686														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a (neu) anzupassen, sollte dies gleichermaßen auch für Teilpopulation b (neu) vorgenommen werden.</p>	
<p>2. Headache Impact Test (HIT-6)</p> <p>Der HIT-6 erfasst die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz und stellt ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar [13, 14], das sowohl validiert [15-19] als auch in der Praxis etabliert ist [20]. Auch der G-BA bewertet den HIT-6 als Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bildet dies in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Erenumab (Erstbewertung) und Fremanezumab ab [4, 5, 7, 8].</p> <p>Das IQWiG vertritt hingegen die Auffassung, dass der HIT-6 nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet werden kann, sondern der Kategorie Morbidität zuzuordnen ist [1]. Das IQWiG begründete bereits in der Erstbewertung von Erenumab seine abweichende Einordnung des Messinstruments damit, 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“ [20]. Der HIT-6 besteht aus 6 Fragen und 5 Antwortkategorien (von „nie“ bis „immer“). Diese Fragen decken jeweils eine Domäne ab, die die Belastung der Patienten durch ihre Kopfschmerzen widerspiegeln und umfassen Kopfschmerzschwere, Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinlegen, Fatigue, Reizbarkeit und Konzentration [21]. Somit erfasst der HIT-6 nicht alleine eine physische Komponente, sondern auch psychische und soziale Aspekte. Der HIT-6 umfasst ähnliche Aspekte wie der MSQ (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire) [21], korreliert mit anderen Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [16] und wird in Studien zur</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfassung der Lebensqualität eingesetzt [13, 14, 22]. Dementsprechend ist der G-BA der Einschätzung des IQWiG in der Vergangenheit nicht gefolgt und hat den HIT-6 als Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingestuft [4, 5, 7, 8]. An der Sachlage hat sich seit der Erstbewertung von Erenumab nichts geändert, so dass auch in der aktuellen Bewertung eine Einordnung in den Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität die Konsequenz sein sollte.</p> <p>Der G-BA sollte den HIT-6 weiterhin als Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwenden.</p> <p>In der Erstbewertung von Erenumab wurden für den HIT-6 die Ergebnisse einer Responderanalyse für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, für die 5 Punkte als Responsekriterium gewählt wurden [4, 5]. Das IQWiG zieht für die Bewertung nun ausschließlich eine Responderanalyse mit 6,3 Punkten als Responsekriterium für die Nutzenbewertung heran und stellt die Responderanalyse mit 5 Punkten als Responsekriterium lediglich im Anhang dar (Anhang A) [1]. Die neue Responseschwelle einer Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkten entspricht 15 % der Skalenspannweite und somit dem Vorgehen im aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Version 6.0). Für eine einheitliche Bewertung und Konsistenz mit der Empfehlung deutscher Experten [23] wäre eine Berücksichtigung beider Responseschwellen sinnvoll. Die Anerkennung des Responsekriteriums von ≥ 5 Punkten „in früheren Bewertungen in der Indikation Migräne“ [1] (S. 18 des IQWiG-Bewertungsberichtes) ist</p>	<p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020³) 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 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.</p> <p>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 Topiramaten. 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 Topiramaten.</p>

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

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch für das IQWiG die Grundlage für die Darstellung der Ergebnisse in Anhang A.</p> <p>Sollte der G-BA im Rahmen der aktuellen Bewertung nach § 14 der Verfahrensordnung beabsichtigen, die vom IQWiG neu berechnete Responseschwelle von $\geq 6,3$ Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu übernehmen, sollte weiterhin auch das Responsekriteriums von ≥ 5 Punkten, das in früheren Bewertungen in der Indikation Migräne vom G-BA akzeptiert wurde, angewendet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Erenumab wird nicht Stellung genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1161; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Erenumab. [Zugriff: 11.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf.
3. Novartis Pharma GmbH (2019): Studienregistereintrag der Studie HER-MES bei clinicaltrials.gov. [Zugriff: 13.08.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03828539?term=erenumab+topiramate&draw=2&rank=1>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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, Aktualisierung [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4212/2020-03-20_2020-07-02_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraeneprophylaxe_konsolidiert_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.

[ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf).

11. Novartis Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Erenumab; Modul 3. [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4666/2021_04_28_Modul3A_Erenumab.pdf.
12. Techniker Krankenkasse (2020): Kopfschmerzreport 2020. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2088842/66767380cf7cce49b345b06baa704019/kopfschmerzreport-2020-data.pdf>.
13. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2018): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*; 38(5):815-32.
14. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2020): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*; 40(10):1026-44.
15. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS (2008): Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol*; 4(4):158-63.
16. Nachit-Ouinekh F, Dartigues JF, Henry P, Becq JP, Chastan G, Lemaire N, et al. (2005): Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol*; 12(3):189-93.
17. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M (2014): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes*; 12:117.
18. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF (2006): Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*; 59(4):374-80.
19. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M (2011): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*; 31(3):357-67.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung; Erenumab; D-407. [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf.
21. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Gwaltney C, Kassel E, Snapinn S, et al. (2020): Content Validity of HIT-6 as a Measure of Headache Impact in People With Migraine: A Narrative Review. *Headache*; 60(1):28-39.
22. Bao J, Ma M, Dong S, Gao L, Li C, Cui C, et al. (2020): Early Age of Migraine Onset is Independently Related to Cognitive Decline and Symptoms of Depression Affect Quality of Life. *Curr Neurovasc Res*; 17(2):177-87.
23. Diener HC, May A (2019): Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.dmgk.de/files/dmgk.de/Empfehlungen/030057_LL_CGRP_Addendum%20Migraene_2019_20.1.2020.pdf.

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20.08.2021
Stellungnahme zu	Erenumab (Aimovig®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Erenumab (Aimovig®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1161; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf).</p> <p>Die Nutzenbewertung in IQWiG-Bericht Nr. 1161 zu Erenumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Das Ziel dieses IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich mit Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die relevante Teilpopulation dieser Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt folgende Wirkstoffe fest:</p> <p>Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) ist ebenfalls in der Indikation der Migräneprophylaxe aktiv und nimmt zu den untenstehenden Themen Stellung:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunktkategorien allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</p> <p>2. Therapeutischer Bedarf in der Migräneprophylaxe</p>	
<p>1. Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunktkategorien allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</p> <p>Gemäß Methodenpapier 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % des Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, werden gemäß dem aktuellen Methodenpapier die Responderanalysen herangezogen (1).</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Erenumab für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Headache Impact Test-6 (HIT-6)), zieht der pharmazeutische Unternehmer (pU) Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte heran (2). Das Responsekriterium von 5 Punkten wurde bereits in einem früheren</p>	<p>Mit der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 wurde vom IQWiG ein neues Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen unterbreitet.</p> <p>Zur Umsetzung und Auswertung der klinischen Relevanzschwellen wird grundsätzlich auf das Methodenpapier 6.0 des IQWiG sowie auf die Vorgaben der Modulvorlage (Beschluss vom 16.12.21, noch nicht in Kraft getreten) verwiesen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Migräne vom G-BA herangezogen (3).</p> <p>Zusätzlich zur validierten und präspezifizierten 5-Punkte-Responseschwelle zeige sich die klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab laut pU auch anhand der aus formalen Gründen ergänzend dargestellten 6,3-Punkte-Schwelle. Dies entspricht laut pU der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwelle von 15 % der Skalenspannweite ($42 \times 15\% = 6,3$). Da es sich beim HIT-6 Score um die Summe aus ganzen Zahlen handelt, müssten die Patienten sieben Punkte erreichen, um mit diesem Kriterium als Responder gezählt zu werden (2).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei den eingereichten Responderanalysen des pU zum HIT-6 lediglich die 6,3-Punkte-Schwelle für eine Verbesserung. Dies wird mit zwei Referenzen zum Methodenpapier 6.0 begründet in welchen erläutert wird, dass ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15% der Skalenspannweite des Instruments entsprechen sollte (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15% der Skalenspannweite) (1, 4). Die Responderanalysen zur Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte entsprechen bei der vorliegenden Skalenspannweite von 42 Punkten laut IQWiG für den HIT-6 diesen Kriterien und werden daher für die Nutzenbewertung von Erenumab herangezogen (5).</p> <p>Des Weiteren zieht der pU für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form-36 Health Survey (SF-36)) Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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 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.</p>

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

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte heran (2). Dies stellt die etablierte Responseschwelle für diesen Endpunkt dar, welche in einem anderen Indikationsgebiet als „Annäherung an eine geeignete MID“ vom G-BA genannt wurde (6). Die Referenzierung eines anderen Indikationsgebiets ist in diesem Fall unkritisch zu sehen, da es sich beim SF-36 um einen generischen Fragebogen handelt. Zudem liegt die Responseschwelle höher als die im Manual des SF-36 empfohlene MID für individuelle Response (7). Ergänzend werden vom pU Analysen zu den Anteilen an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 9,4$ bzw. $9,6$ Punkte und um $\geq 11,2$ bzw. $12,5$ Punkte dargestellt.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei den vom pU eingereichten Responderanalysen zum SF-36 lediglich die Responderanalysen zur Verbesserung um $\geq 9,4$ bzw. $9,6$ Punkte. Begründet wird das Heranziehen dieser Responseschwellen mit einem Verweis auf den in der Dossierbewertung A20 90 beschriebenen Ansatz unter Berücksichtigung der beobachteten Werte einer Normstichprobe von 2009. Demnach stellen die Responseschwellen von $\geq 9,4$ bzw. $9,6$ Punkte 15% der Skalenspannweite dar (8). Die Responderanalysen zur Verbesserung um $\geq 11,2$ bzw. $12,5$ Punkte werden nicht herangezogen und die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte werden lediglich im Anhang A des IQWiG-Berichts dargestellt (5).</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie besteht ein großer Diskussionsbedarf, da die vom IQWiG vorgeschlagene generische Responseschwelle von 15 % indikationsspezifische Gegebenheiten und Skalencharakteristika nicht berücksichtigt und zum Teil zu einer deutlichen Erhöhung der</p>	<p>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 Topiramaten. 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 Topiramaten.</p> <p><i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 bzw. $9,4$ und $9,6$ Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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</p>

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schwellenwerte führen kann. Es ist nicht hinreichend klar, wie eine vorgeschlagene 15% Responseschwelle mit den validierten und etablierten Responseschwellen in Form der minimal important difference (MID) für etablierte Fragebögen vorangegangener AMNOG Nutzenbewertungen in Einklang steht und eine Vergleichbarkeit zwischen älteren und neueren Verfahren gewährleistet werden kann.</p> <p>Insgesamt ist die Herleitung der Responseschwelle von 15% aus Sicht von AbbVie nicht hinreichend klar. Eine wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale zur Herleitung der vorgeschlagenen 15% Responseschwelle gibt es nicht. Zudem wird angenommen, dass die vorgeschlagene 15% Responseschwelle einen Vorteil gegenüber einer klinisch etablierten und validierten MID darstellt. Auch hierzu gibt es keine wissenschaftliche Grundlage.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie sollte eine Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen/Skalen führen.</p> <p>Abbvie sieht daher das methodische Vorgehen i. S. des Heranziehens der bisher validierten und akzeptierten MIDs in der Migräne-Prophylaxe in den Endpunktkategorien allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6 – Verbesserung um und gesundheitsbezogene Lebensqualität ≥ 5 Punkte) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 (psychische Summenskala, körperliche Summenskala) – Verbesserung um ≥ 5 Punkte) als gerechtfertigt an.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Therapeutischer Bedarf in der Migräneprophylaxe</p> <p>Migräne ist assoziiert mit einem negativen Einfluss auf verschiedene Bereiche des täglichen privaten und beruflichen Lebens, wie z. B. auf die physische (Schmerz) und mentale Gesundheit (Depressionen, Schlafstörungen), Beziehungen, Karriere, und auf die finanzielle Situation (9, 10). Die Patientinnen und Patienten durchlaufen einen langen Leidensweg mit Phasen der Enttäuschung, Resignation und Depression, was dazu führt, dass trotz dieser schwerwiegenden Beeinträchtigungen durch die Erkrankung viele Migränepatientinnen und -patienten nicht oder nicht mehr zum Arzt gehen (11). Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der nicht-diagnostizierten Migränepatientinnen und -patienten bei ca. 50-60 % liegt (12-14). Von den Patientinnen und Patienten, die eine Diagnose erhalten haben, bekommen ca. 40 % keine adäquate Therapie (15). Die Daten zur Versorgungssituation bestätigen, dass nur ein geringer Anteil (1,6 % bis 13,7 %) der diagnostizierten Migränepatientinnen und -patienten, die für eine Prophylaxe-Therapie in Frage kommen, auch eine solche erhalten (11, 16). Hinzukommt, dass zwar bereits einige prophylaktische Therapien zur Behandlung der Migräne existieren, diese jedoch Einschränkungen bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz, Kontraindikationen etc. aufweisen (17). Aufgrund dieser Faktoren und der beschriebenen Schwere der Erkrankung, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapien zur Behandlung der Migräne.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie besteht aufgrund des langen Leidensweges und des hohen Leidensdruckes der Patientinnen und Patienten sowie der</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geringen Anwendung von prophylaktischen Therapien, weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapien zur prophylaktischen Behandlung der Migräne.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

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:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030. [Zugriffsdatum: 03.08.2021].
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A: Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4667/2021_04_28_Modul4A_Erenumab.pdf. [Zugriffsdatum: 04.08.2021].
3. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 04.08.2021].
4. IQWiG. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf. [Zugriffsdatum: 05.08.2021].
5. IQWiG. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse): IQWiG-Berichte – Nr. 1161 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf. [Zugriffsdatum: 04.08.2021].
6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis Arthritis) 2021. Verfügbar unter: https://g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 05.08.2021].
7. Ware J, Snow K, et al. SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: Quality Metric, Inc, 1993. 1993;30.
8. IQWiG. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1023) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf. [Zugriffsdatum: 20.01.2021].
9. Buse DC, Fanning KM, et al. Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2019;59(8):1286-99.
10. Buse DC, Silberstein SD, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. Journal of Neurology. 2013;260(8):1960-9.
11. Dodick DW, Loder EW, et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2016;56(5):821-34.
12. Lipton RB, Diamond S, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41(7):638-45.
13. Radtke A, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. Cephalalgia. 2012;32(14):1023-30.
14. Porst M, Wengler A, et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. Journal of Health Monitoring. 2020(S6):1-24.

15. Buse D. C., Armand C. E., et al. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache*. 2021;Apr;61(4):628-41.
16. Katsarava Z, Mania M, et al. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):10-.
17. Roessler T, Zschocke J, et al. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):85.

5.5 Stellungnahme European Headache Federation

Datum	22.August.2021
Stellungnahme zu	Erenumab
Stellungnahme von	<i>Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer EHF

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>wir möchten uns gerne im Rahmen des Stellungnahme Verfahrens zu „Erenumab zur Prophylaxe der Migräne“ (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse) aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht zur Dossier Bewertung des IQWiG äußern.</p> <p>Zunächst begrüßen und unterstützen wir die Haltung des IQWiG aus der HER-MES Studie einen Zusatznutzen für Erenumab (mindestens beträchtlich) für erwachsene Patient*innen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommt, abzuleiten. HER-MES ist eine randomisierte, doppel-blind, double-dummy (i.e. jeder Patient erhält eine der Studien-Substanz als Verum und die zweite Substanz als Placebo) Vergleichsstudie von Erenumab zu Topiramat in der Prophylaxe der Migräne und entspricht damit höchstem wissenschaftlichem Standard.</p> <p>Nachdem die LIBERTY Studie (Reuter et al., 2018) half zunächst für eine Subpopulation in dieser Studie in der Bewertung des IQWiG einen Zusatznutzen von Erenumab in der Prophylaxe der Migräne abzuleiten, kann HER-MES nun positive Daten für alle Patient*innen Gruppen, die für eine Medikamentenprophylaxe in Frage kommen, ableiten. In diese Studie kann in allen prädefinierten Endpunkten oder explorativen Analysen eine Überlegenheit von Erenumab im Vergleich zum Behandlung-arm mit Topiramat aufgezeigt werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A bestimmt.</p> <p>Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der RCT HER-MES vor, in der Erenumab gegenüber Topiramat verglichen wird.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität für die Endpunkte zu „Migränetagen pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 24 sowohl</p>

Wir halten Topiramat für eine sehr geeignete Vergleichssubstanz (vs. Erenumab), da Topiramat im Gegensatz zu den anderen zugelassenen oralen Migräne Prophylaktika sowohl bei Patienten mit chronischer als auch episodischer Migräne in doppelblinden, randomisierten Studien gut und in ausreichender Fallzahl untersucht ist.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. Uwe Reuter, MBA

Prof. Dr. Zaza Katsarava

EHF Board Member

Präsident der EHF

*EHF European Headache Federation

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.

5.6 Stellungnahme TEVA GmbH

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 <i>D-89079 Ulm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen nach § 14 SGB V wurde am 02.08.2021 die Dossierbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Erenumab (Aimovig®) (IQWiG-Bericht Nr. A21-58) veröffentlicht.</p> <p>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 aus der gleichen Substanzklasse 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] hat bei allen drei Wirkstoffen dieser Substanzklasse (Fremanezumab, Erenumab und Galcanezumab) zu einem beträchtlichen Zusatznutzen 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, geführt [2-4]. Die TEVA GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Erenumab als pharmazeutischer Unternehmer, da sie mit der eigenen Substanz Fremanezumab aus der gleichen Substanzklasse und gleichem Anwendungsgebiet mittelbar betroffen ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA 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)
S.10	<p>Im Folgenden möchte TEVA Stellung zu den folgenden Punkten nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abbruch der Topiramat-Therapie ohne weitere Folgetherapie 2. Nebenwirkungsprofil von Topiramat 3. Akzeptanz der 5-Punkte Responderanalysen des HIT-6 4. Epidemiologie der Teilpopulation a <p>Zu Punkt 1: Therapieeskalation nach Abbruch von Topiramat</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG beurteilt kritisch, dass im Topiramatarm die Therapie am häufigsten bereits während der ersten 6 Wochen abgebrochen wurde. Nachdem die Patienten die Therapie abbrechen, sollten sie weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen. Die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war jedoch nicht erlaubt. Folglich erhielten die Patienten, die die Therapie abbrechen, über einen längeren Zeitraum der Studie keine Migräneprophylaxe.</p>	<p>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. [...]</p>

Stellungnehmer: TEVA 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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Eskalation in eine andere Migräneprophylaxe entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA. Hier heißt es in Modul 3 zu Erenumab auf S. 10 [5]: <i>Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die zVT geändert (2). Am 10.06.2020 teilte der G-BA Novartis diese Änderung der zVT (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) mit:</i></p> <p><i>a) Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen</i></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräne-Prophylaxe:</i></p> <p><i>- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</i></p> <p>Die Formulierung des G-BA der Substanzen der zVT mit der ‚oder‘-Verknüpfung macht deutlich, dass die genannten Substanzen der zVT laut Sichtweise des G-BA gleichermaßen zweckmäßig sind. Gleichzeitig gibt der G-BA zu verstehen, dass es möglicherweise Unterschiede im Zulassungsstatus gibt und die Behandlungsoptionen von der Vortherapie abhängig sind. Es wird</p>	<p>Unter der Therapie mit Topiramat 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 Topiramat (und Erenumab) während der Studie nicht wieder reduziert werden.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: TEVA 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)
	<p>nicht deutlich, ob die zVT als ‚patientenindividuelle Therapie‘ zu verstehen ist oder, ob die ‚oder‘-Verknüpfung als gleichermaßen zweckmäßig zu verstehen ist. Erst genannte Option (patientenindividuell) ist aus Sicht von TEVA nachvollziehbar, ein Patient, der für Topiramat geeignet ist, weil er möglicherweise Übergewichtig ist, ist nicht gleichzeitig für beispielsweise Flunarizin geeignet. Flunarizin führt eher zu einer Gewichtszunahme. Es ist demnach nicht jede Substanz mit der anderen austauschbar bzw. kann dieser folgen.</p> <p>Allerdings ist fraglich, ob im deutschen Versorgungsalltag eine Topiramat-Therapie – aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils – in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Sofern bereits Vortherapien mit Migräneprophylaktika erfolgt sind, folgen nach Abbruch von Topiramat in der Regel GCRP-Antikörper.</p> <p>Gemäß der zuletzt genannten Option (gleichermaßen zweckmäßig) hat der pharmazeutische Hersteller sich vollkommen an der gängigen Bewertungspraxis des G-BA zur festgelegten zVT orientiert und erfüllt die Anforderungen an die zVT, die keine Therapieeskalation bei Versagen einer Therapie beinhaltet. Ob dies den deutschen Versorgungsalltag allerdings abbildet, bleibt offen.</p>	<p>Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Zwar bestand unter der Therapie mit Topiramat die Möglichkeit, die Dosistitration 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 Topiramat während der Studie nicht wieder reduziert werden. In den jeweiligen Fachinformationen werden keine konkreten Vorgaben oder Einschränkungen zur Dosisreduktion definiert.</p> <p>Die in der Studie grundsätzlich nicht erlaubte Dosisreduktion (sowohl von Topiramat 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 Topiramatarm 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</p>

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. 12	<p>Zu Punkt 2: Nebenwirkungsprofil von Topiramat</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG äußert, dass die geringe Adhärenz der Topiramat-Therapie den Praxisalltag widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diesem Sachverhalt wird gefolgt. Topiramat ist gemäß Wortprotokoll zu Erenumab aus dem Jahr 2018 eine Substanz [6], die wegen starker Nebenwirkungen wie Depression, Parästhesie, Somnolenz, Schwindel Nausea, Diarrhö, Fatigue und Gewichtsabnahme bei wenigen Patienten zum Einsatz kommt [7].</p> <p>Darüber hinaus ist Topiramat nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden einzusetzen und es ist fraglich, ob eine Migräneprophylaxe bei naiven Patienten aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Topiramat eingeleitet werden würde. Dies spiegelt sich auch in den erhöhten Abbruchraten der Studie wider.</p>	<p>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.</p> <p>Darüber hinaus resultieren aufgrund den 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 Topiramatarm 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</p>

Stellungnehmer: TEVA 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)
		<p>zur Migräneprophylaxe. Durch die stark abweichenden Behandlungsdauern entstehen insgesamt Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse.</p> <p>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.</p>
S.25	<p>Zu Punkt 3: Akzeptanz der 5-Punkte Responderanalysen des HIT-6</p> <p>Anmerkung: Die vorgelegten Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte werden – neben der 15 %-Schwelle – durch das IQWiG lediglich ergänzend herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die 5-Punkt-Responseschwelle ist vollumfänglich heranzuziehen. Die aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie sieht eine Verbesserung des HIT-6 um mindestens 5 Punkte als patientenrelevant [8]. Zudem zeigten die Autoren um Coeytaux et al. (2006) den Vergleich von vier verschiedenen Methoden zur Bestimmung der MID. Eine Verbesserung von 3,7 Punkten auf individueller Ebene und von 2,7 – 2,3 Punkten im Gruppenvergleich ist patientenrelevant [9].</p>	<p>Mit der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 wurde vom IQWiG ein neues Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen unterbreitet.</p> <p>Zur Umsetzung und Auswertung der klinischen Relevanzschwellen wird grundsätzlich auf das Methodenpapier 6.0 des IQWiG sowie auf die Vorgaben der Modulvorlage (Beschluss vom 16.12.21, noch nicht in Kraft getreten) verwiesen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: TEVA 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)
	<p>Falls das präspezifizierte Responsekriterium unter 15 % der Skalenspannweite liegt, so können gemäß IQWiG-Methoden 6.0 entweder standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMDs) dargestellt werden oder aber Responderanalysen mit einem Kriterium von genau 15 % [10]. Mit diesem Ansatz werden etablierte und validierte Responsekriterien missachtet, die weniger als 15 % der Skalenspannweite umfassen.</p> <p>Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der Migräne ist eine Forderung von 15 % als Responseschwelle nicht angemessen. In der Konstellation einer chronischen, langsam progredierenden Erkrankung ist das Verzögern der Progression ein Therapieziel. Hierbei wird statistisch geprüft, ob die Progression im Vergleich zur Kontrollgruppe abgemildert werden kann bzw. ob es in der Behandlungsgruppe zu keiner klinisch relevanten Verschlechterung der Erkrankung kommt (Responderanalyse). Dabei kann eine etablierte und validierte <i>Minimal important Difference (MID)</i> von weniger als 15 % sehr wohl patientenrelevant sein und sollte unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HERMES 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.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) erachtet das</p>

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

Stellungnehmer: TEVA 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)
		<p>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 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: TEVA 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)
		sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramamat.
S. 40	<p>Zu Punkt 4: Epidemiologie der Teilpopulation a</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG folgt der Summenbildung der Teilpopulation (alt, aus dem ersten Verfahren im Jahr 2018) und b (alt) zur Bestimmungen der neuen Teilpopulation a.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pharmazeutische Unternehmer legt die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA (2. Mai 2019) zugrunde. Dieses Vorgehen ist in zwei Aspekten zu hinterfragen. (i) Die ursprüngliche zVT beinhaltete in Teilpopulation b den Passus „nicht angesprochen, für diese nicht geeignet oder nicht vertragen“. Diese Einschränkung der Population b liegt in der aktualisierten zVT der neuen Teilpopulation a nicht mehr vor. Hier wird lediglich von Patienten gesprochen, „die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen“. (ii) Die</p>	<p>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.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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 Indikation² hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patienten in der GKV-</p>

² 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.

Stellungnehmer: TEVA 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)
	Teilpopulation b (alt) ist demnach eher der Teilpopulation c (alt) zuzuordnen. Darüber hinaus hat TEVA bereits mit dem Dossier (Stand 15.05.2019) Patientenzahlen der Teilpopulation c vorgelegt und auch analog zu den beiden anderen pharmazeutischen Herstellern das Patientenpotential der Teilpopulation c anhand vorliegender Literatur und Daten wesentlich höher eingeschätzt. Aus Sicht von TEVA liegt das Patientenpotential der Population c (alt) weiterhin im Bereich von 38 919 – 41 122 GKV-Patienten.	Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fremanezumab.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Galcanezumab
5. Novartis Pharma GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3: Erenumab.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Wirkstoff Erenumab.
7. JANSSEN-CILAG GmbH 2020. Fachinformation Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten Stand: Dezember 2020.
8. Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T. P., Kamm, K., Kraya, T. & Lampl, C. 2020. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *DGNeurologie*, 3, 124-8.
9. Coeytaux, R. R., Kaufman, J. S., Chao, R., Mann, J. D. & DeVellis, R. F. 2006. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *Journal of clinical epidemiology*, 59, 374-80.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0.

5.7 Stellungnahme ratiopharm GmbH

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Erenumab/Aimovig®
Stellungnahme von	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str.3 89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen nach § 14 SGB V wurde am 02.08.2021 die Dossierbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Erenumab (Aimovig®) (IQWiG-Bericht Nr. A21-58) veröffentlicht.</p> <p>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 aus der gleichen Substanzklasse 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] hat bei allen drei Wirkstoffen dieser Substanzklasse (Fremanezumab, Erenumab und Galcanezumab) zu einem beträchtlichen Zusatznutzen 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, geführt [2-4]. 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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm 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)
S. 36	<p>Im Folgenden möchte ratiopharm GmbH Stellung zu dem folgenden Punkt nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Arzneimittelkosten von Erenumab <p>Zu Punkt 5: Arzneimittelkosten von Erenumab</p> <p>Für Erenumab ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von 6008,68 €. Seine Berechnung basiert auf der von ihm ermittelten, ungerundeten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr und ist rechnerisch nachvollziehbar. Unter Zugrundelegung der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.</p> <p>Laut Fachinformation von Erenumab ist die Substanz kontinuierlich alle 4 Wochen zu applizieren. Damit ergeben sich bei 52 Wochen pro Jahr 13 Applikationen. Dies bestätigen auch die Tragenden Gründe zum G-BA Beschluss vom 02.05.20219 zu Erenumab in der Erstbewertung, worin für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten 13 Behandlungstage pro Jahr angesetzt werden. Die Diskussion um gerundete bzw. ungerundete Anzahl von Behandlungstagen ergibt sich daher nicht.</p>	<p>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.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fremanezumab.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Galcanezumab

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Erenumab (Migräne) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 1161, A21-58, Version 1.0, Stand: 28.07.2021
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)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Erenumab wurde im Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde für Erenumab erstmalig zum 29.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für die Gruppe der erwachsenen Patienten und Patientinnen, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die beiden anderen bewerteten Patientengruppen lag für den G-BA aufgrund fehlender Daten ein Zusatznutzen nicht vor (1).</p> <p>Für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Erenumab hat der pU am 11.01.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt (2). Die Neubewertung bezieht sich unter Einbeziehung der Studie HER-MES (3;4) auf Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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. 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab</p> <table border="1" data-bbox="327 639 1207 1102"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 639 770 703">Indikation</th> <th data-bbox="770 639 1207 703">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 703 770 847">erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt^b</td> <td data-bbox="770 703 1207 847">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="327 847 1207 1102"> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Prinzipiell entsprechen die als ZVT definierten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) den aktuellen Therapiestandards sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kopfschmerzgesellschaft. Allerdings wird der geeignete Wirkstoff entsprechend den erwarteten Nebenwirkungen verordnet, sodass eine ZVT üblicherweise individuell gewählt werden müsste. Eine</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt ^b	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiram at oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>		<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt ^b	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiram at oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie							
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie, die die klinische Praxis abbildet, müsste somit alle vom G-BA als ZVT vorgeschlagenen Wirkstoffe einschließen.</p> <p>Der pU folgt der Festlegung der ZVT, allerdings wählt er ausschließlich Topiramat als ZVT. Hieraus ergibt sich, dass für die Patienten und Patientinnen in der Kontrollgruppe der Wirkstoff – abweichend von der klinischen Praxis – nicht individuell gewählt werden konnte. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat in mindestens zwei unterschiedlichen Mi-gräneattacken eingeschlossen, die entweder therapienaiv waren oder auf bis zu drei der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben oder für die diese Wirkstoffe nicht geeignet sind: Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin.</p> <p>Zu der Wahl des pU ist anzumerken, dass Topiramat laut Studienprotokoll auf 100 mg aufdosiert werden musste. Nur wenn dies „aus Sicherheitsgründen als unmöglich eingeschätzt wurde“, konnte eine niedrigere Erhaltungsphase gewählt werden. Im Gegensatz zu dieser restriktiven Zieldosierung von Topiramat konnte in der Studie im Erenumab-Arm bei unzureichendem Ansprechen die Dosis von 70 mg auf 140 mg gesteigert werden, eine fixe Zieldosis wurde nicht vorgegeben. Eine Reduktion der Erhaltungsdosis war in beiden Armen nicht gestattet. Aufgrund der zu erwartenden schlechteren Verträglichkeit von Topiramat in einer Dosierung von 100 mg (nach der bisherigen Studienlage) beinhaltet dieses Design die Gefahr eines Bias zuungunsten von Topiramat. In der Fachinformation von Topiramat wird explizit</p>	

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. 4	<p>darauf hingewiesen, dass Patienten auch von niedrigeren Tagesdosierungen als 100 mg profitieren können (5).</p> <p>Zudem wird in der klinischen Praxis bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe üblicherweise auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. In der HER-MES-Studie war nach Abbruch der Studienmedikation jedoch kein Wechsel auf eine andere Migräneprophylaxe erlaubt (3;4). Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag im Topiramat-Arm deutlich höher (38,9 %) als im Erenumab-Arm (10,6 %), auch erfolgte der Abbruch unter Topiramat vorwiegend in den ersten sechs Wochen (siehe IQWiG Dossierbewertung S. 4). Dies führte dazu, dass im Topiramat-Arm ein höherer Anteil der Patienten in der Erhaltungsphase unbehandelt war als im Erenumab-Arm.</p> <p>Aus den dargelegten Gründen entspricht somit nach Auffassung der AkdÄ die ZVT nicht der „Best Clinical Practice“.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 9–10	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Studienpopulation</p> <p>Bei der „Head-to-head Study of Erenumab Against topiRamate – a Double-blind, Double Dummy Migraine Study to Assess Tolerability and Efficacy in a patiEnt-Centered Setting (HER-MES)“ handelt es sich um eine randomisierte (1:1) doppelblinde Studie über 24 Wochen. Der Beobachtungszeitraum im Erenumab-Arm betrug durchschnittlich 21,8 Wochen, im Topiramat-Arm durchschnittlich 16,5 Wochen (3;4).</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Erenumab mit Topiramat 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Bezug auf die Studienpopulation sind die Einschlusskriterien (dokumentierte Migräne in den zwölf Monaten vor dem Screening, mindestens vier Tage pro Monat Migränesymptome, 80 % Tagebuch-Compliance, therapienaiv oder auf bis zu drei Migräneprophylaxen nicht angesprochen) und Ausschlusskriterien (älter als 50 Jahre zu Beginn der Migräne – schwanger oder stillend – Vorgeschichte von Cluster- oder hemiplegischen Kopfschmerzen – Anamnese, Vorgeschichte psychiatrischer Erkrankungen, BDI-Score ≥ 19) zweckmäßig und evidenzbasiert. Weitere vom pU definierte Ausschlusskriterien waren Herz- oder Lebererkrankungen.</p> <p>Die Studienpopulation spiegelt die demographischen und klinischen Charakteristika der Migräne in Deutschland wider. 85 % bzw. 86 % der Studienteilnehmer waren Frauen, die monatlichen Migränetage betragen im Durchschnitt bei allen Studienteilnehmern zehn Tage. Ca. 60 % der Studienteilnehmer waren therapienaiv, bei ca. 40 % war mindestens eine Migräneprophylaxe fehlgeschlagen.</p> <p><u>Charakteristika Patienten und Patientinnen</u></p> <p><i>Erenumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • durchschnittliches Alter: 41 Jahre • Geschlecht (w/m): 85/15 • Alter erstmaliges Auftreten Migräne: 18,9 Jahre • Migränetage/Monat: 10,3 Tage • Kopfschmerztage/Monat: 11,4 Tage 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 15–25</p>	<p>Topiramate</p> <ul style="list-style-type: none"> durchschnittliches Alter: 41 Jahre Geschlecht (w/m): 86/14 Alter erstmaliges Auftreten Migräne: 18,8 Jahre Migränetage/Monat: 10,5 Tage Kopfschmerztage/Monat: 11,5 Tage <p>Die Studienpopulation ist repräsentativ und für eine Übertragung in die Versorgung und somit für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Der pU wählt für die Subgruppenanalyse das Geschlecht sowie die Migränetage/Monat (4–7/8 bis 14/≥ 15). Die Subgruppenanalyse spiegelt die klinische Realität wider und ist somit relevant.</p> <p>Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) sowie die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE wurden in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Primärer Endpunkt waren die Studienabbrüche wegen UE: 10,6 % im Erenumab-Arm, 38,9 % im Topiramate-Arm, der Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings ist der Topiramate-Arm durch das Studiendesign eindeutig benachteiligt (s. o). Es muss daher</p>	<p>Erenumab bzw. Topiramate. Im Erenumabarm erhielten die Patientinnen und Patienten über 24 Wochen alle 4 Wochen 70 mg oder 140 mg Erenumab. Im Topiramatarms erhielten die Patientinnen und Patienten nach einer 6-wöchigen Titrationsphase über 18 Wochen 50 mg bis 100 mg Topiramate. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem in beiden Studienarmen zum Zwecke der Verblindung entsprechende Placebopräparate. Unter der Therapie mit Topiramate 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 Topiramate (und Erenumab) während der Studie nicht wieder reduziert werden.</p> <p>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.</p> <p>Die in der Studie HER-MES eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn durchschnittlich 11 Kopfschmerztage und 10 Migränetage pro Monat. Auf Basis der vorgelegten Studiencharakteristika zu Baseline lässt sich nicht ableiten, wie groß jeweils der Anteil der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezweifelt werden, ob die Abbruchrate von 38,9 % im Topiramat-Arm der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Der relevanteste sekundäre Endpunkt ist die Reduktion der monatlichen Migränetage um > 50 %. Der Unterschied von 55,4 % unter Erenumab versus 31,2 % unter Topiramat erscheint zunächst klinisch relevant. Er relativiert sich jedoch durch den hohen Anteil der designbedingt unbehandelten Patienten im Topiramat-Arm (s. o.). Diese methodische Einschränkung betrifft auch den Vorteil von Erenumab hinsichtlich der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (gemessen am Headache Impact Test (HIT-6)). Nebenwirkungen von Seiten des Nervensystems waren im Topiramat-Arm (65,2 %) deutlich häufiger als unter Erenumab (24,7 %). Dieser Unterschied erscheint klinisch relevant. Aufgrund der nicht erlaubten Dosisreduktion ist jedoch eine Verzerrung zuungunsten von Topiramat möglich. Anders als vom IQWiG dargestellt, sind die Nebenwirkungen von Topiramat am Nervensystem oft dosisabhängig (6).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität <p>Für den Endpunkt Mortalität liegt kein Zusatznutzen für Erenumab im Vergleich zu Topiramat vor. In keinem der beiden Behandlungsarme sind während des Studienverlaufs Todesfälle aufgetreten.</p> • Morbidität 	<p>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.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>In der Studie HER-MES trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Symptomatik (Migränetage pro Monat)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Morbidität gliedert sich in (a) Symptomatik und (b) allgemeine Beeinträchtigungen durch Kopfschmerz.</p> <p>a) In der Symptomatik zeigt sich bei der Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im ersten sowie für die letzten drei Monate ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramaten. Der Unterschied von 55,4 % unter Erenumab versus 31,2 % unter Topiramaten erscheint klinisch relevant. Daraus könnte ein Zusatznutzen für Erenumab abgeleitet werden. Dagegen spricht jedoch, dass im Topiramaten-Arm ein hoher Anteil der Patienten und Patientinnen unbehandelt waren.</p> <p>b) Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen mit einer Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (HIT-6) zeigt zum Vorteil von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten einen signifikanten Unterschied. Auch hier jedoch ist eine Aussage zum Zusatznutzen aufgrund des designbedingten hohen Anteils unbehandelter Patienten und Patientinnen im Topiramaten-Arm nicht möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>A. Als Patient-Reported Outcome (PRO) Endpunkt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am SF36v2 gewählt. Als statistisch signifikanter Wert wurde eine Verbesserung um $\geq 9,4$ bzw. 9,6 Punkte in den Bereichen</p>	<p>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.</p> <p>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 Topiramaten.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>körperliches und psychisches Outcome gewählt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Studienpopulationen konnte nicht gezeigt werden. Ein Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramamat kann für diesen Endpunkt nicht abgeleitet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen <p>In Bezug auf den Schaden ergibt sich für die Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) UE (2) schwerwiegende UE (SUE) (3) schwere UE (4) spezifische UE (5) Therapieabbruch aufgrund UE (6) Todesfälle <p>generell ein günstiges Nebenwirkungsprofil für Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Erenumab zeigen sich in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die spezifischen UE, die Symptome am Nervensystem einschließlich Parästhesien, Aufmerksamkeitsstörungen und Schwindelattacken sowie Übelkeit, Ermüdung und Appetitlosigkeit beinhalten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab im Vergleich zu Topiramamat. Sie traten unter Topiramamat (65,2 %) deutlich</p>	<p>entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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 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</p>

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>häufiger auf als unter Erenumab (24,7 %). Dieser Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings ist aufgrund der nicht erlaubten Dosisreduktion bei Unverträglichkeit eine Verzerrung zuungunsten von Topiramamat nicht auszuschließen. Anders als vom IQWiG angenommen, sind die UE von Topiramamat am Nervensystem oft dosisabhängig (6). Zudem ist anzumerken, dass durch die bei den mit Topiramamat behandelten Migränepatienten häufig induzierten Parästhesien die Verblindung beeinträchtigt sein könnte. Im Topiramamat-Arm hatten 41 % der Patienten Parästhesien, im Erenumab-Arm waren es lediglich 4,4 %.</p> <p>Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab.</p>	<p>methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>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 Topiramamat. 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 Topiramamat.</p> <p><i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 bzw. 9,4 und 9,6 Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 %</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>SUE</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Erenumab und Topiramate.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramate.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>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 Topiramate. Für den Endpunkt Obstipation hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Mit einer Prävalenz von ca. 20 % bei Frauen und ca. 8 % bei Männern zählt die Migräne zu einer häufigen Erkrankung des zentralen Nervensystems und zu den häufigsten Kopfschmerzformen.</p> <p>Die bisherige Adhärenz bei Migräneprophylaktika war gering, die meisten Patienten und Patientinnen haben ihre Medikation bereits in den ersten sechs Monaten abgesetzt (7;8), Therapieabbrüche waren in den meisten Fällen auf Nebenwirkungen zurückzuführen.</p> <p>Betrachtet man den Wirkmechanismus und zusätzlich die bisher vorliegenden klinischen Studien STRIVE (9) (erste Phase-III-Studie), ARISE (10) (zweite Phase-III-Studie) sowie LIBERTY (11) (prospektive Analyse) zeigt sich in der Gesamtschau, dass Erenumab eine Überlegenheit gegenüber Placebo aufweist. Das günstige Nebenwirkungsprofil könnte sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken. Dies deuten auch trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse aus der Studie HER-MES an (3;4).</p> <p>Die in den zulassungsrelevanten Studien (STRIVE, ARISE, LIBERTY) berichteten UE waren eher leicht oder mittelschwer, die Abbruchrate aufgrund UE < 2 %.</p> <p>Autoantikörper gegen den CGRP-Rezeptor wie Erenumab können die Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Maße überwinden und somit theoretisch keine zentralnervösen UE auslösen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitere Ausführungen zu klinischen Aspekten sind der Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung von Erenumab im Jahr 2019 zu entnehmen (12).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 26–30</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG kommt hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu dem Schluss, dass ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für Erenumab vorliegt.</p> <p>Der Bewertung liegt nur eine Studie zugrunde mit zudem relevanten Unsicherheiten: Diese weist – bei ähnlicher Effektivität – auf eine klinisch relevante Vermeidung von Nebenwirkungen hin.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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 HERMES vor. Diese Studie ermöglicht vergleichende Aussagen für Erenumab gegenüber Topiramaten über einen Zeitraum von 24 Wochen.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Erenumab in der Indikation erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>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.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramaten ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zu Woche 24 ableiten. So</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/cB3ZUeX65OduUn41waz/content/cB3ZUeX65OduUn41waz/BAanz%20AT%2011.06.2019%20B2.pdf?inline> (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, 2. Mai 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Erenumab: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4872/2021-03-04_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, 4. März 2021.
3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15. Letzter Zugriff: 19. August 2020.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828539> (Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine (HER-MES)). Letzter Zugriff: 19. August 2021.
5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2020.
6. Food and drug administration (FDA): Highlights of prescribing information - Topamax® (Topiramate): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020505s063.020844s054lbl.pdf (letzter Zugriff: 19. August 2021). Stand: Juni 2021.
7. Dozza AL, Krymchantowski AV: Adherence to migraine treatment does not depend on the number of prescribed medications. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 171-173.
8. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G: Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12: 541-549.
9. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
10. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al.: ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-1037.
11. 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.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Erenumab/Erenumab-EB.pdf> (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, Stand: 22. Februar 2019.

5.9 Stellungnahme Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Datum	22.08.2021
Stellungnahme zu	Stellungnahme zur Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe
Stellungnahme von	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) c/o Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein Ölmühlweg 31 61462 Königstein im Taunus

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Definition einer „Responseschwelle“ von 15% der Skalenspannweite</p> <p>Die Nutzung der Responseschwelle von 15% stellt aus Sicht der DMKG ein zu stark vereinfachendes und wissenschaftlich unzureichend belegtes Verfahren dar. Den grundsätzlichen Kritikpunkten zum Verfahren, die in der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 dokumentiert wurden (siehe v.a. die Punkte A 1.19 und A 1.24), schließt sich die DMKG auch nach Einlassungen des IQWiG hierzu weiterhin an. Im konkreten Fall sind 3 Punkte herauszustellen:</p> <p>1. Die pauschale Definition von 15% über die Skalenspannbreite stellt am Beispiel des HIT-6 (Kosinski et al., 2003) ein ungeeignetes Verfahren dar. Alle 6 Items müssen mit einer 5 Punkte Likert Skala bewertet werden (6 = niemals, 8 = selten, 10 = manchmal, 11 = häufig, 13 = immer).</p> <p>Durch diese ungleiche Wichtung bedingt durch nicht identisch skalierte Abstände auf der Likert-Skala, die zur Bewertung aller Items des HIT-6 genutzt wird, werden die Antworten schwerer betroffener Patienten in Relation weniger stark gewichtet. Eine solche Imbalance bedingt durch nicht identisch skalierte Abstände liegt der kategorialen Auswertung zugrunde:</p> <p>Skalensummenwert und Auswirkung:</p> <p>36 – 49: keine bis geringe Auswirkung („no or little impact“)</p> <p>50 – 55: mittelgradige Auswirkung („some impact“)</p> <p>56 – 59: erhebliche Auswirkung („substantial impact“)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Mit der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 wurde vom IQWiG ein neues Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen unterbreitet.</p> <p>Zur Umsetzung und Auswertung der klinischen Relevanzschwellen wird grundsätzlich auf das Methodenpapier 6.0 des IQWiG sowie auf die Vorgaben der Modulvorlage (Beschluss vom 16.12.21, noch nicht in Kraft getreten) verwiesen.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Symptomatik (Migränetage pro Monat)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>60 – 78: starke Auswirkung („very severe impact“)</p> <p>Hier stellt eine pauschale Änderung von 15% über die gesamte Skalenspannweite kein geeignetes Maß dar, da der Grad der Beeinträchtigung über den Skalenverlauf nicht gleichartig verteilt ist. Daher ist dieses Vorgehen methodisch unzulänglich und kann statistisch und wissenschaftlich nicht nachvollzogen werden.</p> <p>2. Fehlende Berücksichtigung etablierter Kriterien für die Beurteilung klinischer Relevanz mittels Minimally Important Differences (MID) am Beispiel des HIT-6</p> <p>Für den HIT-6 wurden MID an Populationen von Migränepatienten definiert. In frühen Studien an Patienten mit chronischen Kopfschmerzen wurden MID von 2,3-2,7 berichtet (Coeytaux et al., 2006). Smelt et al. ermittelten eine MID innerhalb einer Person zwischen 2,5 und 5,5 Punkten und eine MID zwischen Gruppen von 1,5 Punkten für Migränepatienten in der Primärversorgung (Smelt et al., 2014). Für die chronische Migräne liegen sie bei 6 Punkten Veränderung (Houts et al., 2020). Diese wissenschaftlich etablierten Maße sollten aus Sicht des Präsidiums der DMKG auch genutzt werden.</p> <p>3. Nutzung eines für den Bereich der Kopfschmerzen nicht gut evaluierten Kriteriums (15% Responseschwelle) für den SF-36 in Abwesenheit etablierter Kriterien für die Beurteilung klinischer Relevanz mittels Minimally Important Differences</p>	<p>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.</p> <p>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 Topiramaten.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) – Verbesserung um ≥ 5 bzw. $\geq 6,3$ Punkte</i></p> <p>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.</p> <p>Im Dossier wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die vereinfachende Auswahl der 15% Responseschwelle als Schätzungsmaß basierend auf einer Auswertung über verschiedene Instrumente hinweg aus Studien, die nicht spezifisch an Studienpopulationen mit Kopfschmerzen durchgeführt wurden, ist unzureichend. In der Literatur finden sich keine Angaben zu MID für die in der HER-MES Studie untersuchten Summenscores PCS (körperlicher Summenscore) und MCS (psychischer Summenscore) des SF-36 in einer Population mit Kopfschmerzen. Analoge Angaben zu MID bei anderen Schmerzerkrankungen (rheumatoide Arthritis) schwanken um 3,3-7,8, wobei zu beachten ist, dass hier methodische Unterschiede im Studiendesign (wie die Wahl der verwendeten Anker) einen direkten Vergleich erschweren (Angst et al., 2001). Zudem sind hier MID für den Summenscore PCS publiziert, es finden sich jedoch keine für belastbaren Angaben für den Summenscore MCS. Da in der Literatur darauf hingewiesen wird, dass MID im Kontext der Erkrankung, der betrachteten Items eines Fragebogens, der verwendeten Anker und anderer Kriterien differieren, erscheint auf Grund fehlender indikationsspezifischer publizierter Daten für den Kopfschmerz eine Nutzung der im Handbuch bzw. der Originalpublikation empfohlenen MID von 5 Punkten (Wayne et al., 1992) geboten, bis spezifische Daten vorliegen. Dies wird auch in späteren Arbeiten hierzu empfohlen (Hays et al., 2001). Die Indikationsunabhängige Annahme eines 15% Responderkriterium wird dem wissenschaftlichen Anspruch nicht gerecht.</p>	<p>Verbesserung im HIT-6-Gesamtscore um jeweils ≥ 5 Punkte, als auch um jeweils $\geq 6,3$ Punkte dargestellt.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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 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.</p> <p>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 Topiramaten. Auch für die Responderanalyse zur 15 %-Skalenspannbreite (Verbesserung um</p>

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

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>≥ 6,3 Punkte im HIT-6) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramate.</p> <p><i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung SF-36 um ≥ 5 bzw. 9,4 und 9,6 Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020¹) 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 ≥ 9,4 bzw. 9,6 Punkte), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>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 Topiramat. 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 Topiramat.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;45(4):384-391. doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0

Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Cady R, Lipton RB. Determining Thresholds for Meaningful Change for the Headache Impact Test (HIT-6) Total and Item-Specific Scores in Chronic Migraine. *Headache*. 2020;60(9):2003-2013. doi: 10.1111/head.13946.

Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):374-80. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.05.010.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 22.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 22.08.2021]. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf

Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):350-357. doi: 10.3109/07853890109002089.

Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware Jr JE, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CGH, Dowson A, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003;12(8):963-74. doi: 10.1023/a:1026119331193.

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;34:29-36. doi: 10.1177/0333102413497599

Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Medical Care.*1992;30(6):473-483.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DKMG

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat - allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6) <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6) - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) 	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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 HERMES vor. Diese Studie ermöglicht vergleichende Aussagen für Erenumab gegenüber Topiramat über einen Zeitraum von 24 Wochen.</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat</p>

Stellungnehmer: DKMG

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)
	<p>BEGRÜNDUNG: In der HER-MES Studie wurde als Instrument für die krankheitsbezogene Lebensqualität der HIT-6 Score verwendet. Der HIT-6 Score erlaubt durch eine Beurteilung der Intensität der krankheitsbezogenen Beeinträchtigung auch die der krankheitsbezogenen Lebensqualität (Kawata AE et al., Headache 2005).</p> <p>Die International Headache Society (IHS) hat in ihren wissenschaftlichen Empfehlungen für die Durchführung kontrollierter Studien zur prophylaktischen Therapie der episodischen und der chronischen Migräne (Tassorelli et al., 2018; Diener et al., 2020, Tfelt-Hansen P et al., 2012) den HIT-6 als ein geeignetes Instrument zur Erfassung von „Healthcare outcomes/quality of life“ empfohlen.</p> <p>Der HIT-6 Score erfasst folgende Parameter, die über die Beeinträchtigung auch die gesundheits- bzw. krankheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit schwerer Kopfschmerzen, - Häufigkeit, mit der Kopfschmerzen Alltagstätigkeiten im Bereich Hausarbeit, Erwerbstätigkeit, Schule, soziale Aktivitäten einschränken 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DKMG

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)
	<ul style="list-style-type: none">- 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 der Arbeit oder bei anderen täglichen Aktivitäten bestand. <p>Das Präsidium der DMKG schließt sich der o.g. Einschätzung an, dass der HIT-6 Score über die Messung der krankheitsbezogenen Beeinträchtigung auch die krankheitsbezogene Lebensqualität abbildet und empfiehlt eine Berücksichtigung der HIT-6 Daten im Bereich Lebensqualität.</p>	deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Literaturverzeichnis

Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Houle TT, Hoek TCVD, Martinelli D, Terwindt GM; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1026-1044. doi: 10.1177/0333102420941839.

Kawata AK, Coeytaux RR, Devellis RF, Finkel AG, Mann JD, Kahn K. Psychometric properties of the HIT-6 among patients in a headache-specialty practice. *Headache*. 2005;45(6):638-43. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05130.x.

Tassorelli C., Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang, S. J. (2018). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018; 38(5), 815-832. doi:10.1177/0333102418758283.

Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlof C, D'Amico D, Diener, HC, Møller Hansen J, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, PlanCADE S, 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)



5.10 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.8.2021
Stellungnahme zu	Erenumab (Aimovig®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Erenumab (Aimovig) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Erenumab ist zugelassen zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die Neubewertung wird auf Antrag des Herstellers durchgeführt und bezieht sich ausschließlich auf die Patientengruppe (A) der Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen. Hierfür hat der G-BA in der Erstbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A fest.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf der neuen randomisierten Studie HER-MES mit einem Vergleich zu Topiramat. Dabei sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren (mind. beträchtlichen) Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich insb. aus deutlichen Vorteilen bei der Symptomatik. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Vorteile bei der Lebensqualität (SF-36) sind zu berücksichtigen/ Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</p>	<p>Mit der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 wurde vom IQWiG ein neues Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen unterbreitet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass das IQWiG die Vorteile bei der Lebensqualität nach SF-36 (5-Punkte-Responderrate) nicht berücksichtigt. Es wendet dabei seine neue Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an und akzeptiert nur die Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS. Diese höheren Responseschwellen zeigen jedoch im Gegensatz zu den etablierten und validieren Schwellen keine statistisch signifikanten Effekte.</p> <p>Das Institut schlägt mit dem neuen Bewertungsansatz vor, dass eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden. Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert. Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt.</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.	<p>Zur Umsetzung und Auswertung der klinischen Relevanzschwellen wird grundsätzlich auf das Methodenpapier 6.0 des IQWiG sowie auf die Vorgaben der Modulvorlage (Beschluss vom 16.12.21, noch nicht in Kraft getreten) verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Positive wie auch negative PRO-Effekte werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit als statistisch signifikant entdeckt als mit etablierten MID-Schwellenwerten. • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. <p>Der vfa empfiehlt deshalb:</p> <p>1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“</p> <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p> <p>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</p> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden. Dies ist aktuell seitens des G-BA für eine Reihe von Endpunkten bereits gängige Praxis.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

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

Videokonferenz am 6. September 2021

von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Ehrlich
Herr Hentschke
Frau Finkes

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

Herr Nass
Herr Dr. Wagner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lundbeck GmbH:**

Herr Dr. Löhr
Herr Dr. Domdey

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Köhler
Herr Maaske

Angemeldete Teilnehmende der **European Headache Federation (EHF):**

Herr Prof. Dr. Reuter

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) e. V.:**

Herr PD Dr. Gaul
Herr PD Dr. Jürgens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **TEVA GmbH:**

Frau Kunert
Herr Diessel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ratiopharm GmbH:**

Frau Schneller
Frau Rath

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist Montag und damit wieder Anhörungstag. Wir beginnen mit Erenumab, Indikation Migräneprophylaxe in der Kurzform. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli 2021. Wir haben es mit einem §-14er-Verfahren wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu tun. Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, das ist Novartis Pharma GmbH, dann von Lilly Deutschland, von AbbVie GmbH & Co. KG, von TEVA GmbH, ratiopharm GmbH und Lundbeck GmbH. Von den Fachgesellschaften haben die EHF und die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V., also die DMKG, die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die lästige Anwesenheitskontrolle durchführen. Es müssten da sein für Novartis zum einen Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Ehrlich, Herr Hentschke und Frau Finkes, für die EHF Herr Professor Dr. Reuter, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Lempert, für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Gaul – Herr Gaul? –

(Zuruf: Der ist nicht da! Ich vertrete heute die DMKG; Jürgens ist mein Name!)

– Jawohl, dann sind Sie Herr Privatdozent Dr. Jürgens. Danke schön. – Dann für Lilly Herr Nass und Herr Dr. Wagner, Herr Dr. Löhr und Herr Dr. Domdey für Lundbeck, Frau Dr. Köhler und Herr Maaske für AbbVie, Frau Kunert für TEVA.

(Zuruf: Ist nicht anwesend!)

– Dann aber Herr Diessel; okay, wunderbar. Frau Schneller und Frau Rath für ratiopharm und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben. Wer macht das, Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau, das übernehme ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Sie haben es gesagt: Wir sprechen heute über Erenumab in der Migräneprophylaxe und ganz besonders über die HER-MES-Studie; wir haben hier neue wissenschaftliche Erkenntnisse.

Ich möchte zunächst das Team vorstellen, mit dem wir heute an der Anhörung teilnehmen. Sie sehen rechts von mir Monika Finkes, verantwortlich für das Dossier und gesundheitsökonomische Fragen, links von mir Marc Ehrlich; er hat diese Studie aus der Medizin über die letzten Jahre betreut und ganz außen Herr Christian Hentschke, unser Statistiker, der die Studie von der statistischen Seite betreute.

Ich möchte in meinem Eingangsstatement kurz auf drei Fragen eingehen, zunächst zur HER-MES-Studie. Wie kam es zu der Studie? Wie sieht diese Studie aus? Dann: Welche Ergebnisse hat diese Studie? Zum Schluss möchte ich auf das Thema Lebensqualität in dieser HER-MES-Studie ein besonderes Augenmerk legen.

Zur ersten Frage: Wie sieht die Studie aus? Wie kam es dazu? Wir saßen hier 2019 schon einmal für Erenumab zusammen. Damals haben wir über Patienten gesprochen, bei denen gängige Präparate zur Prophylaxe bei Migräne schon ausgeschöpft waren. Damals haben wir

über die LIBERTY-Studie geredet. Das war eine Studie versus Best Supportive Care, die zVT in dieser Population. Der G-BA hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Parallel haben wir begonnen, eine zweite Studie aufzusetzen. Das ist die HER-MES-Studie, über die wir heute reden. Das ist eine Studie im Vergleich zu einer aktiven Vergleichstherapie. Wir reden hier über eine andere Patientenpopulation, nämlich über Patienten, bei denen andere Präparate zur Vorsorge bei Migräne noch nicht ausgeschöpft sind bzw. noch infrage kommen.

Wie sieht die Studie im Detail aus? Wir haben sie eigens für das AMNOG aufgesetzt, deshalb auch nur mit deutschen Zentren durchgeführt. Es gab mehrere Beratungen mit dem G-BA, in denen wir diese Studie diskutiert haben. Wir haben über Design, Endpunkte und auch über die Studiendauer geredet. Im Ergebnis liegt nun Evidenz für eine weitere Patientengruppe vor, und zwar im direkten Vergleich mit Topiramaten. Wie können nun die Ergebnisse der HER-MES-Studie bewertet werden? Erenumab zeigt eine klare Überlegenheit gegenüber Topiramaten, und zwar auf der einen Seite bei den Migränetagen. Unter Erenumab sind es signifikant weniger Migränetage. Auf der anderen Seite war Erenumab sehr verträglich. Die Nebenwirkungen waren geringer, und es gab mehr Patienten unter Erenumab, die ihre Medikation fortführen konnten. Im Dossier haben wir daraus einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen insgesamt nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der aber mindestens beträchtlich ist.

Zum Schluss möchte ich ein besonderes Augenmerk auf die Lebensqualität werfen. Es besteht so weit Einigkeit, dass sich im HIT-6 ein signifikanter Vorteil zeigt, der auch klinisch relevant ist. Die Frage ist nur: Wo wird der HIT-6 zugeordnet? Als wir 2019 hier zusammen waren, haben wir diese Frage diskutiert und damals – und so war es auch in der damaligen Beratung – ist es der Lebensqualität zugeordnet worden. So haben wir es auch in diesem Dossier umgesetzt. In der Studie war noch ein weiterer Endpunkt zur Lebensqualität, auch vom G-BA in Beratungen immer wieder angeregt, nämlich der SF-36. Wir sehen hier, wenn wir uns die Responderanalysen anschauen, ebenfalls einen Zusatznutzen in der Lebensqualität; denn wir alle hier im virtuellen Raum wissen – das ist momentan auch Gegenstand der Diskussion –, welche Responseschwellen wir uns bei der Lebensqualität anschauen. Ich denke, das ist ein separates Verfahren im Stellungnahmeverfahren zu den neuen Modulvorlagen. Schauen wir uns konkret an, wie die Situation in der HER-MES-Studie ist. Wie sieht es beim SF-36 aus? Wir haben hier eine Responseschwelle, die präspezifiziert war, die gut validiert und etabliert ist, auch schon in mehreren Verfahren des G-BA so akzeptiert wurde. Daher zeigt Erenumab auch Vorteile bei der Lebensqualität, und zwar sowohl bei einem krankheitsspezifischen als auch bei einem allgemeinen Fragebogen zur Lebensqualität.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Mit der HER-MES-Studie gibt es nun eine weitere Studie für Erenumab, und zwar im Vergleich mit einem anderen Präparat, mit dem Topiramaten. Die Studie ist unter Beratung des G-BA für die Bedürfnisse des deutschen AMNOG aufgesetzt worden, ausschließlich in deutschen Zentren. Wir sehen klare Vorteile im Vergleich zu Topiramaten bei der Morbidität, den Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich daher aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Erenumab für eine weitere Patientengruppe. – Vielen Dank. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Mühlbauer von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat sich als Erstes gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. Guten Morgen, Herr Hecken! Guten Morgen, liebe Runde! Ich danke Herrn Wasmuth für die kurze und knackige Darstellung, sodass wir schnell in die Diskussion einsteigen können. Ich mache wieder einige methodische Vorbemerkungen, und Herr Lempert wird dann noch ein wenig die Sicht des Klinikers beisteuern, damit wir auch aus patientenrelevanter Sicht eine Stellungnahme haben.

Die AkdÄ hat keinen Zweifel an der Effektivität von Erenumab in der Migränetherapie respektive -prophylaxe. Die Frage ist: Wo ist der therapeutische Stellenwert? Wir haben ein wenig Kopfschmerzen – das ist schon fast lustig – mit dem Design dieser Studie. Das Wesentliche ist, dass der primäre Endpunkt und all die Dinge, die Herr Wasmuth zur Effektivität genannt hat, sekundäre Endpunkte gewesen sind. Aber wir schauen auf den primären Endpunkt; das waren die Studienabbrüche. Die Studienabbrüche waren unter der Vergleichstherapie signifikant häufiger als unter Erenumab. Aber wir haben das Gefühl, dass der weitere Verlauf der Patienten in dieser Studie nicht der klinischen Wirklichkeit entsprach; denn im Laufe der Studie durfte nicht auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden, was bei Patienten, die diese Prophylaxe benötigen, selbstverständlich üblich ist. Damit blieb es quasi bei unbehandelten Patienten. Auffallend ist, dass die Abbrüche insbesondere zu Beginn der Therapie – ich glaube, es war vorwiegend in den ersten sechs Wochen – auftraten. Das bedeutet, dass in der Erhaltungsphase im Topiramat-Arm in dieser Studie ein großer Teil der Patienten unbehandelt war. Dementsprechend glauben wir, dass diese Unterschiede herausarbeitbar sind, aber wir glauben nicht, dass sie dem täglichen Versorgungsstand in den Kliniken entsprechen, weil die Patienten selbstverständlich, wenn sie es benötigen, mit einer Alternative, mit einem alternativen Versuch, weiterbehandelt werden.

Wenn Herr Lempert das aus klinischer Sicht ergänzen möchte, dann wäre ich dankbar. Ich denke, er könnte das unterstützen, was die AkdÄ getextet hat. Zusammenfassend kommen wir tatsächlich nicht zu diesem beträchtlichen Zusatznutzen. Wir halten den nach wie vor für nicht quantifizierbar und insbesondere durch die Studie, durch das Design, allenfalls für einen Anhaltspunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Lempert zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ja, gerne. Guten Morgen. – Wenn man in die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Migränetherapie, Migräneprophylaxe schaut, dann wird dort großer Wert darauf gelegt, die Substanzen individuell auszusuchen, und zwar nach den Komorbiditäten, die man mitbehandeln will, beispielsweise Bluthochdruck – wenn man Betablocker auswählt, würde man den mitbehandeln – und natürlich auch nach den erwarteten Nebenwirkungen. Da ist die Leitlinie sehr ausführlich, dass man aus dieser breiten Palette eine individualisierte Therapie auswählen soll. Das war in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen. Der G-BA hätte natürlich die Möglichkeit belassen, weil all die Substanzen angeboten wurden. Aber in der Studie wurde allein auf Topiramat zurückgegriffen. In der klinischen Praxis machen wir Dosisanpassungen, wenn wir Nebenwirkungen oder eine nicht ausreichende Wirkung vermuten. Auch das war im Topiramat-Arm praktisch nicht möglich. Natürlich – das hat Herr Mühlbauer schon gesagt – würden wir eine alternative Substanz eindosieren, wenn die erste nicht vertragen wurde. Tatsächlich gab es hier einen großen Anteil unbehandelter Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lempert. – Jetzt hat sich der pharmazeutische Unternehmer in Gestalt von Frau Finkes zur Replik gemeldet. Ich würde aber auch Herrn Professor Reuter und Herrn Dr. Jürgens die Möglichkeit geben, auf diesen Vortrag der AkdÄ zu replizieren, wenn Sie es denn möchten, bevor Frau Bickel und Herr Carl mit Fragen kommen. Als Erstes Frau Finkes vom pharmazeutischen Unternehmer, von Novartis Pharma. – Bitte schön, Frau Finkes.

Frau Finkes (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Lempert, Sie sprechen einen wichtigen Punkt an. Wir haben uns das Thema Folgetherapien und wie wir am besten damit umgehen auch näher angesehen. Uns ist wichtig, festzuhalten, dass in der gesamten Studie jeder Patient immer mit seiner Akut-medikation versorgt war; die konnte man immer nehmen. Es ist so: Die zVT wurde festgelegt. Die zVT ist Topiramat und kein Mix aus verschiedenen Prophylaxen. Man möchte hier einen klaren

Arzneimittelvergleich zwischen Erenumab und Topiramate. Wir haben das Thema der Folgeprophylaxe in den verschiedenen Beratungsgesprächen thematisiert, wie wir damit am besten umgehen können. Auch da wurde uns bestätigt, dass es wegen der Kürze der Studie – es sind nur 24 Wochen – in Ordnung sei, dass die anschließende Behandlung der Patienten im weiteren Verlauf der Studie mit Akutmedikation erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Finkes. – Ich schaue einmal: Herr Reuter oder Herr Jürgens, haben Sie etwas dazu zu bemerken?

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich will gern dazu einfügen: Zum einen, wenn man die Vergleichsdaten sieht, die Effektivität, muss man sagen, immerhin 60 Prozent der Patienten haben Topiramate gehabt und auch über 90 mg und darüber hinaus zur Stellungnahme: Die klinische Realität ist nicht so; und da muss ich dem Kollegen Thomas Lempert widersprechen, dass ein Patient nach drei Monaten kommt, sein Prophylaktikum wegen Nebenwirkungen abgesetzt hat und man sofort sagt: Sie nehmen jetzt das nächste. Das ist häufig so nicht umsetzbar, weil viele Patienten wegen der Nebenwirkungen erst einmal kein neues Präparat einsetzen wollen, weil sie nicht noch einmal neue Nebenwirkungen erleben möchten und sehr viele Leute – das sieht man an der Grundpopulation – ohnehin der Prophylaxe skeptisch gegenüberstehen. Dass man von einem Medikament zum anderen hin- und herspringt, wie das bei der Blutdrucktherapie ist, ist bei der Migränetherapie sicherlich nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. – Herr Jürgens, Ergänzung?

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich würde mich den Ausführungen von Herrn Reuter voll und ganz anschließen und möchte noch einmal auf den klinischen Alltag verweisen. Unser System ist doch in Quartale gegliedert, insbesondere, wenn man die ambulante Versorgung anschaut. Es ist durchaus üblich, dass Patienten bis zum nächsten quartalsweisen Folgetermin warten, bis sie wieder einen Termin bei ihrem Neurologen haben, um dann eine alternative Therapie zu beginnen. Ich denke, sechs Monate sind wahrscheinlich unrealistisch, aber zwei bis drei Monate bilden meiner Erfahrung nach die klinische Realität durchaus plastisch ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jürgens. – Jetzt hat sich Herr Mühlbauer noch mal dazu gemeldet. Dann würde ich aber den Bänken die Gelegenheit geben, Fragen zu stellen. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke. – Ich würde gerne noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier über die Migräneprophylaxe sprechen und dass, wie vom pharmazeutischen Hersteller angemerkt wurde, die Patienten noch ihre Akuttherapie hatten. Das mag sein, aber wir sprechen über den therapeutischen Stellenwert von Erenumab in der Migräneprophylaxe. Mit Topiramate, wenn ich den beiden klinischen Kollegen zumindest aus pharmakologischer Sicht antworten darf, hat man in dieser Studie ein Prophylaktikum gewählt, das für seine Nebenwirkungen geradezu bekannt ist. Das bedeutet, wenn man in ein pharmakologisches Lehrbuch hineinschaut, dann findet man Topiramate nicht unbedingt unter den, sagen wir, gut verträglichen Migräneprophylaxen, dass man dann ausgerechnet mit dem anfängt. Wir reden nicht, wie ich es verstanden habe, über den therapeutischen Stellenwert oder den Zusatznutzen bei Patienten, die außer Topiramate keine andere Migräneprophylaxe vertragen oder dafür infrage kommen, sondern wir reden über die allgemeine Situation. Da gibt es meiner Ansicht nach nur einen sehr kleinen, sagen wir, fernrohrartigen Ausschnitt über eine bestimmte Patientensituation. Wie gesagt, nach Abbruch durften sie kein anderes Medikament bekommen, was ich dann für eine Untertherapie in der Vergleichsgruppe halte. Ich weiß nicht, ob Herr Lempert das noch ergänzen möchte, aber ich sehe hier einen Ausschnitt, der uns nicht auf das Ganze schließen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Lempert hat gerade abgewunken. Ich muss fairerweise sagen, dass wir Topiramate als zVT bestimmt und zugelassen haben. Vor diesem Hintergrund ist es so, wie es ist. – Jetzt hat sich dazu der pharmazeutische

Unternehmer noch einmal gemeldet, Herr Wasmuth zur Replik, dann Frau Bickel, Herr Carl und Herr Eyding. – Bitte schön, Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich würde einmal nur kurz darauf schauen: Wie wäre denn das Szenario? Wir hatten schon beschrieben, wie wir dazu kamen, dass wir keine Folgetherapie, keine prophylaktische Folgetherapie haben, Akutmedikation gab es ja. Aber wenn wir uns einmal auf diese Idee einlassen: Was wäre denn tatsächlich gewesen? Wie würde so ein hypothetisches Szenario aussehen? Zunächst einmal geht es nur um die Abbrecher. Die wären davon betroffen, dass sie keine Folgetherapie haben. Sie haben das beschrieben, Herr Professor Mühlbauer. Was hätte man dann tun müssen? Man hätte zunächst das Topiramate absetzen müssen; das muss nach meinem Verständnis heruntertitriert werden, also die Dosis reduziert werden. Dann hätte man – das haben Sie auch beschrieben – zunächst die passende Therapie für den individuellen Patienten auswählen müssen, wenn man diesem Szenario folgt, eventuell für den Patienten titrieren müssen. Dann ist erneut die Frage: Verträgt der Patient das Präparat überhaupt? Und dann auch noch die Frage: Wirkt es tatsächlich, wenn wir dann zum Beispiel wieder den Endpunkt der Migränetage messen?

Sie sehen schon: Das wäre eine Menge an Schritten, die man hätte tun müssen, wenn man sich auf dieses Szenario einlässt. Wir müssen uns vergegenwärtigen: Wir hatten hier eine Studie von 24 Wochen. Das ist auch eine adäquate Studienzeit für diese Population und für diese Fragestellung. Das heißt: Selbst wenn man diesem Szenario folgen würde, wie schon gesagt, wir sehen es nicht, aber selbst dann würde das aus unserer Sicht an der Bewertung nicht grundsätzlich etwas ändern.

Wir haben von den medizinischen Fachexperten gehört, wie es in der Praxis erfolgt, dass sie teilweise erst quartalsweise ihre Patienten wiedersehen. Das können die Experten natürlich viel besser sagen als wir. Was wir können, ist, einen Blick in die Literatur zu werfen. Da haben wir eine Quelle. Herr Professor Katsarava hat dazu 2020 eine Publikation gemacht, in der anhand von GKV-Daten geschaut wird, wie die Situation in Deutschland wirklich ist. Da sieht man über einen Zeitraum von neun Jahren – ich glaube 2008 bis 2016 hat er in dieser Studie angeschaut – anhand von GKV-Daten, dass dort nur 4 Prozent der Patienten zwei oder mehr prophylaktische Therapien hatten. Über neun Jahre 4 Prozent der Patienten, die zwei oder mehr Therapien hatten. Hier reden wir über eine Studie von 24 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Jetzt frage ich Frau Bickel und Herrn Carl: Haben Sie zu diesem Komplex Anmerkungen, weil sich jetzt Herr Eyding und Frau Wieseler dazu gemeldet haben. Nur irgendwann muss man das Gebot der Fairness berücksichtigen. Frau Bickel, auch dazu?

Frau Bickel: Ja, genau. – Uns treibt es tatsächlich auch ein Stück weit um. Wir fragen uns, wie das Studiendesign gewählt wurde, nämlich dass Topiramate am Anfang hochtitriert werden durfte. Dort steht jetzt aber im Studiendesign einmal, dass es die höchst individuell verträgliche Dosis sein soll, während in der Fachinformation steht, dass eine Titration bis zur wirksamen Dosis erfolgen soll. Jetzt ist die Frage: Ist da ein Unterschied zu sehen, dass Sie ein Studiendesign gewählt haben, in dem die höchst verträgliche Dosis genommen wurde, weil in dem Studiendesign vorgesehen war, wenn die einmal auf der Dosis waren, wenn sie hochtitriert waren, nicht mehr runtertitriert werden durften.

Wir fragen uns, insbesondere auch vor der hohen Anzahl der Therapieabbrecher, die bei knapp 40 Prozent liegt, ob das nicht ein Studiendesign ist, das möglicherweise zu mehr Therapieabbrüchen geführt hat. Ist es dann wirklich so adäquat zu bewerten, wenn die Patienten keine Folgetherapie haben, dass es dann nicht doch zu einer Überschätzung der Therapie von Erenumab kommt? Die Frage stellen wir uns schon. Wir würden gerne wissen, wieso Sie dieses Studiendesign so gewählt haben, dass eigentlich eine Therapie von Topiramate nicht mehr herunterreduziert werden konnte. – Das ist das eine.

Das andere ist: 40 Prozent Therapieabbrecher. Ist es wirklich das, was man auch in der Praxis so sieht? Das ist eine Frage, die ich an die Kliniker stellen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Jetzt hat sich zunächst Herr Ehrlich von Novartis gemeldet, dann würde ich Herrn Reuter und Herrn Jürgens fragen. – Bitte schön, Herr Dr. Ehrlich.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an, den wir uns im Detail genauer angeschaut haben. Für den AMNOG-Prozess ist es wichtig, dass die Fachinformation umgesetzt wird. Hier werden genau zwei Sachen beschrieben: Zum einen ist die empfohlene Tagesdosis 100 mg, an diese soll herantitriert werden. Das haben wir in dem Protokoll auch so definiert. Zusätzlich ist eine patientenindividuelle Variation bei der Titrationsdauer erlaubt, wenn Nebenwirkungen auftreten. Das haben wir erlaubt, indem wir die Titrationsphase verlängert haben. Es wird auch gesagt, dass Patienten bereits von 50 mg profitieren können. So haben wir ein Erhaltungsfenster von 50 bis 100 mg in dieser Studie zugelassen. Wir sehen auch, dass knapp 25 Prozent der Patienten in dieser Studie davon Gebrauch gemacht haben und nicht auf 100 mg waren. Diesbezüglich haben wir uns in mehreren Beratungsgesprächen mit dem G-BA abgestimmt und an die expliziten Vorgaben der Fachinformation zur Dosis gehalten.

Sie haben am Anfang unsere Formulierungen angesprochen. Wir definieren die höchste verträgliche Dosis. In der Fachinformation steht aber „höchste wirksame Dosis“. Die höchste wirksame Dosis, die wir im Protokoll definieren ist 100 mg. Wir haben das Wording „höchste verträgliche Dosis“ genommen, da wir Patienten bereits ab 50 mg einschließen. Dies ist übrigens auch die Formulierung in allen klinischen Studien zu Topiramät, die „höchste verträgliche Dosis“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ehrlich. – Jetzt frage ich Herrn Reuter, Herrn Jürgens, ob Sie Ergänzungen zu dieser Frage von Frau Bickel haben?

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Herr Hecken, Sie hatten gefragt, wie weit die 40 Prozent drop out der klinischen Realität widersprechen. Die Antwort ist schlicht und einfach: ja, ganz eindeutig. Sie haben ungefähr jeden zweiten Patienten, der Topiramät wegen Nebenwirkungen abbricht. Wir haben eine Reihe von Patienten, die wir heruntertitrieren, aber selbst beim Heruntertitrieren werden viele dieser Nebenwirkungen nicht besser. Deshalb kommt so eine hohe Drop-out-Rate zustande. Also, schlicht und einfach noch einmal: ja.

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

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich würde versuchen, das noch etwas differenzierter zu sehen. Es gibt eine Studie von Zsolt, in der man geschaut hat, wie die Adhärenz und Persistenz ist, wie die bei sechs und zwölf Monaten liegt. Man hat verschiedene Wirkstoffkomplexe gebildet, also die Antiepileptika mit den Antihypertensiva und Antidepressiva verglichen. Da war es nicht so, dass sich die Drop-out-Raten oder die Adhärenzraten – das wäre vereinfachend gesagt das Gegenstück zur Drop-out-Rate – dramatisch unterschieden haben, sodass man über den Langzeitverlauf eigentlich kaum sagen kann, dass sich diese Gruppen nennenswert unterscheiden, auch wenn man sicherlich sagen muss, das Nebenwirkungsprofil von Topiramät ist aus den Zulassungsstudien bedingt bekannt, sehr gut umrissen und sicherlich auch hoch. Aber wenn man sich Registerdaten aus Amerika anschaut, muss man sagen, ist offensichtlich die Adhärenz nach sechs und zwölf Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Insofern muss man etwas infrage stellen, dass das die am schlechtesten verträgliche Substanz überhaupt ist, die man da gewählt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lempert ergänzend dazu, dann Frau Bickel mit einer Nachfrage an den pU, dann Herr Carl, Herr Eyding, Frau Wieseler, Herr Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Bei Topiramät ist die Besonderheit, dass sich typischerweise sehr früh zeigt, wer es verträgt und wer nicht. Diese frühen Drop-outs sehen wir in der

klinischen Praxis bei Topiramaten wegen der kognitiven Nebenwirkungen, wegen der Parästhesien, manchmal Stimmungsproblemen. Es gilt schon als die am schlechtesten verträgliche Prophylaxe-Substanz. Deshalb ist die Frage: Warum hat man in der Studie gerade diese gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lempert. – Jetzt Frau Bickel mit einer Nachfrage an den pU.

Frau Bickel: Noch einmal die Nachfrage an den pU: Warum haben Sie dieses Studiendesign gewählt, dass Sie, wenn die Patienten schon auf der höchsten Dosis waren, quasi nicht mehr heruntertitrieren durften? Das ist eine Frage, die ich gestellt habe. Ich habe zumindest nicht vernommen, dass die beantwortet wurde. Wie viel Prozent der Patienten waren das, die, nachdem sie auf der höchsten Dosis waren, dann die Therapie abgebrochen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das? Wieder Herr Dr. Ehrlich?

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Ja, vielen Dank. – Wir haben bereits erwähnt, warum wir eine Dosisreduktion nicht erlaubt haben. Wir haben uns daran gehalten, was in der Fachinformation empfohlen wird. Dort gibt es als Aussage „nur bei Unverträglichkeiten eine Pausierung der Auftitrierung“. Es wird nicht erwähnt, dass eine Dosisreduktion umgesetzt werden kann.

Ich will aber trotzdem Ihrem Gedankengang folgen, dass wir einmal gemeinsam darauf schauen, was das in dieser Studie geändert hätte. Dazu müssen wir uns zwei Aspekte anschauen: Welche Patienten hätten die Dosis reduzieren dürfen? Das wären die Patienten auf 75 und 100 mg gewesen. Wir haben Patienten auch auf 25 und 50 mg, die abgebrochen haben. Die Abbruchrate war bei den Erhaltungsdosierungen zwischen 50 und 100 mg übrigens gleich hoch. Wir sehen hier keine Dosisabhängigkeit. Wenn wir uns die Abbrecher auf 75 und 100 mg anschauen – das haben die ärztlichen Kollegen aus ihrem klinischen Alltag schon gut erklärt –, zeigen die meisten Abbrecher mehrere Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen waren zusätzlich oft stark beeinträchtigende Nebenwirkungen wie neurologische, kognitive oder psychische Nebenwirkungen. Also stellt sich die Frage: Wären diese Patienten – wie wir das aus den Baseline-Daten sehen –, die seit 20 Jahren im Schnitt an Migräne leiden und noch nie eine Prophylaxe ausprobiert haben, an dieser Stelle wirklich bereit gewesen, die Dosis zu reduzieren, und hätte diese Dosisreduktion wirklich mit solchen schweren Nebenwirkungen geholfen? Man kann davon ausgehen, dass, auch wenn wir eine Dosisreduktion erlaubt hätten, dies nichts an der grundsätzlichen Bewertung des Zusatznutzens geändert hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Carl auch dazu.

Herr Dr. Carl: Vielen Dank. – Die meisten Fragen sind schon beantwortet worden, nur eine Frage noch an die klinischen Kollegen: Ihrer Erfahrung nach die durchschnittliche Topiramaten-Dosis im klinischen Alltag und in dieser Studie: stimmte das ungefähr überein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. – Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die Zieldosis ist in der Regel zwischen 75 und 100 mg; das versuchen wir. Die Patienten, die auf der Substanz bleiben, ohne Nebenwirkungen, erreichen in der Regel zwischen 50 und 75 mg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. Gibt es dazu Ergänzungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht. Dann scheint das unstrittig zu sein. Ist Ihre Frage beantwortet, Herr Carl?

Herr Dr. Carl: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann Herr Eyding, GKV-SV, bitte.

Herr Eyding: Guten Morgen! Ich habe eine Frage vor allem an die Kliniker. Für mich hört sich das jetzt so an, als ob Topiramate aus den Möglichkeiten, die als zVT vorgesehen waren, nicht gerade die erste Wahl gewesen wäre. Würden Sie das bestätigen, und was würden Sie als Alternative für die erste Wahl als Prophylaktikum aus dem Kaleidoskop der Möglichkeiten eher bevorzugt haben? Die Frage geht vor allem an die AkdÄ, die sich besonders am Topiramate aufgehalten hat, aber auch an die anderen Kliniker, die sich hier ausgelassen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Lempert, bitte.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das ist nicht ganz einfach zu beantworten, weil das tatsächlich eine hochgradig individualisierte Therapie ist. Man muss erst den Patienten befragen: Hat er Gewichtsprobleme? Hat er eher einen hohen oder niedrigen Blutdruck? Dann weiß man, ob zum Beispiel ein Betablocker als erste Wahl infrage kommt oder ob es Kontraindikationen gegen diese Substanzen – etliche machen Gewichtszunahme – gibt. Wahrscheinlich ist der Betablocker immer noch Nummer eins, aber nicht für alle Patienten. Die kann man nicht über einen Kamm scheren.

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

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich möchte Herrn Lempert prinzipiell gerne zustimmen. Warum Topiramate? Für Topiramate gibt es die beste Datenlage unter allen Migräne-Prophylaktika vor den monoklonalen Antikörpern. Das hat die größte Studienevidenz aus Phase III, hat die best untersuchteste Dosierung und ist eines der am weitesten verbreitetsten Migräne-Prophylaktika, und gilt als Substanz mit hoher Potenz. Das ist der Grund, warum man aus meiner Sicht Topiramate als Vergleichssubstanz wählen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reuter. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer auch dazu.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz noch eine Anmerkung: Ja, ich stimme dem zu, aber es liegt ein wenig an der Historie der Wissenschaftsentwicklung, dass Betablocker oder Amitriptylin oder Flunarizin für diese Indikation in den Markt kamen, als die klinische Studienevidenz, die wir uns heute wünschen, noch nicht gefordert war. Dementsprechend haben die durchaus ihren Stellenwert. Ich frage noch einmal die Kliniker: Fängt man tatsächlich mit einem Prophylaxeversuch mit Topiramate an, wenn nicht andere klinische Bedingungen dagegensprechen? Ich darf noch einmal aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie zitieren: Metoprololgruppe ... – usw., ich überspringe die immer alle mit oder, oder, oder – ... verbunden, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Das spiegelt genau das wieder, was Kollege Lempert gesagt hat: Wenn tatsächlich ein Patient mit Metoprolol oder Flunarizin behandelt werden könnte, dann wird man es in der Regel zunächst damit versuchen. Ich widerspreche auch Herrn Ehrlich: Das sind Medikamente, die meines Wissens, zumindest aus pharmakologischer Sicht, nicht auftitriert werden müssen. Sie haben vielleicht einen gewissen Dosisbereich, jawohl, aber sie müssen nicht titriert werden wie zum Beispiel ein Topiramate. Dementsprechend denke ich, ist das einfach nicht so ganz das Bild aus der klinischen Praxis, das wir hier abgebildet sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jürgens und dann für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Ehrlich.

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich möchte dieser These ein wenig widersprechen. Die Betablocker müssen sehr wohl auftitriert werden; das sehen wir. Amitriptylin als Antidepressivum muss ebenfalls auftitriert werden, wenn die Verträglichkeit adäquat sein soll. Zum Amitriptylin ist zu sagen, dass wir zum Beispiel in den Kinderstudien ähnlich hohe Nebenwirkungsraten sehen wie beim Topiramate. Also gibt es zumindest in dieser Altersgruppe keine großen Unterschiede. Insofern muss man sagen, dass man die Therapie wirklich – das hat Herr Lempert auch schon

gesagt – individuell anpassen muss. Wir haben in der aktuellen Leitlinie die Gruppe mit hoher Evidenz; darunter sind alle diese Substanzen gelistet. Für das Topiramamat gab es einmal die Einschränkung, dass man zunächst einen Betablocker versucht haben musste, bevor man es verwendet. Das ist aus der Fachinformation mittlerweile entfernt worden, sodass man dieses Präparat – das entspricht auch der klinischen Therapie; ich kann es für mich sagen – insbesondere bei schwerer betroffenen Patienten durchaus gleichberechtigt neben allen im klinischen Alltag auch als Mittel der ersten Wahl einsetzt. Aber noch einmal – Herr Lempert hat es gesagt –: Es muss sich an den Komorbiditäten ausrichten. Es ist eine individualisierte Therapie. Aber innerhalb unserer Empfehlungen sind die alle gleichwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jürgens. – Jetzt habe ich vom pharmazeutischen Unternehmer Herrn Ehrlich dazu, dann geht es weiter mit Frau Wieseler, Herrn Hälbig und Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Ehrlich.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Vielen Dank. – Ich habe noch eine kurze Ergänzung zu der Ausführung von Herrn Professor Reuter, der gerade sehr gut dargelegt hat, warum man Topiramamat als zVT auswählen kann. Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, dass Topiramamat das einzige orale Prophylaktikum ist, das eine Wirksamkeit in der gesamten Migränepopulation gezeigt hat. In dieser Studie haben wir die gesamte Migränepopulation abgebildet, also episodische und chronische Migräne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ehrlich. Jetzt habe ich Frau Wieseler, Herrn Hälbig und Frau Teupen. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern zu zwei Punkten Stellung nehmen. Zum einen hat Herr Wasmuth aus meiner Sicht die Definition einer zVT etwas weit getrieben. Die Tatsache, dass das Topiramamat durchaus korrekt aus der Auswahl des G-BA als zVT gewählt wurde, schließt in keiner Art und Weise aus, dass Folgetherapien in der Studie eingesetzt werden sollten. Wir versuchen, hier einen Zusatznutzen im Vergleich zum Behandlungsalltag zu beschreiben. Wenn es in diesem hohen Ausmaß zu Behandlungsabbrüchen kommt, schließt die Definition der zVT in keiner Art und Weise aus, dass Folgetherapien eingesetzt werden; insbesondere dann, wenn wir hören, dass die Auswahl der geeigneten Therapie doch sehr patientenindividuell ist. – Das vielleicht zu dieser Beschreibung von Studiendesigns. Wir haben in allen möglichen Bewertungen Studiendesigns, in denen die Patienten nach dem Abbruch der zunächst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Folgetherapie erhalten, wenn das dem Behandlungsalltag entspricht.

Der zweite Punkt ist die Frage der Dosisreduktion bei Nebenwirkungen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Fachinformation das nicht explizit vorsieht. Die Fachinformation schließt das aber auch nicht explizit aus. Vielmehr beschreibt die Fachinformation ein Dosisrange, innerhalb dessen die Behandlung stattfinden kann, und auch da ist es absoluter Standard, dass diese Dosis ausgenutzt wird, abhängig von Nutzen und potenziellem Schaden. Natürlich könnte man bei Nebenwirkungen fachinformationsgemäß eine Dosisreduktion vornehmen. Das spielt insbesondere eine Rolle, wenn wir hier dem Abbruch wegen UE einen so hohen Stellenwert beimessen wie das im Studiendesign des Herstellers der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Dazu der pharmazeutische Unternehmer. Wer macht das? Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde ich kurz machen. – Frau Wieseler es ist wie so oft, dass wir hier zusammensitzen und die Frage ist: Wie interpretiert man eine Fachinformation? Es ist nicht immer 100 Prozent klar, wie es tatsächlich ist. Sie haben jetzt eine Sichtweise dargestellt, wir haben eine andere dargestellt. Ich glaube, das Entscheidende bei den beiden Themen ist – das haben wir versucht, sowohl bei dem Thema Dosisreduktion als auch bei dem Thema Folgetherapie herauszuarbeiten –: Was wäre wenn gewesen? Selbst wenn man sich darauf einlässt – Sie kennen unsere Meinung dazu. Herr Ehrlich und ich haben versucht, Ihnen darzustellen, dass vielleicht der eine oder andere Patient eine Folgetherapie bekommen

hätte, vielleicht hätte es bei dem einen oder anderen auch tatsächlich eine Reduktion in der Dosis gegeben – Klammer auf: wir haben es vor allem bei den schweren Nebenwirkungen hier gehabt, wo das wahrscheinlich – aber auch da sind die Kliniker wahrscheinlich die besseren Adressaten – nicht so viel gebracht hätte, das zu reduzieren. Ich glaube, die Frage, über die wir hier reden, wäre aus meiner Sicht: Was hätte sich geändert, selbst wenn man sich auf dieses Szenario einlässt? Da ist mein klares Ergebnis, zu sagen: wahrscheinlich relativ wenig, im Detail vielleicht, dass vielleicht eine Art von Unschärfe entsteht, aber ich glaube, am Großen und Ganzen hätte sich nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Wasmuth, ich glaube schon, dass die Frage, ob man eine Prophylaxe bekommt oder nicht oder ob man runterdosiert, wenn Nebenwirkungen da sind oder auch nicht, relevante Auswirkungen haben kann. Wir hätten das in einer Studie gern gemessen, die das adäquat abbildet; dann müssten wir hier nicht spekulieren, ob das einen Einfluss hat oder nicht. Das ist unser Ziel hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Wasmuth, wollen Sie das noch einmal kommentieren?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, ich glaube, wir haben schon relativ lange darüber diskutiert. Ich denke, der Einfluss wäre sehr gering gewesen, sodass sich nichts Grundsätzliches ändern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Hälbig, GKV-SV.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte trotzdem noch einmal auf diesen Punkt aufsetzen und auf die Ausführungen von Frau Wieseler zurückkommen. Letztlich auch aus medizinischer Perspektive und jetzt ganz unabhängig, welche Konsequenzen es gehabt hätte, wenn man die Dosierungsreduktion hätte vornehmen können, ist doch die Frage, ob durch diese Vorgabe im Studiendesign nicht die Handlungsmöglichkeiten des Arztes eingeschränkt waren und letztlich in der klinischen Praxis Einschränkungen gemacht wurden, die wir im Alltag sonst nicht haben. Vor dem Hintergrund der Ausführungen des pU und den Ausführungen zur Fachinformation, die diese Option selbstverständlich vorsieht, möchte ich jetzt nicht noch einmal etwas anschließen. Wir brauchen keine Fachinformation, die vorsieht, dass man Dosisreduktionen vornehmen kann, um nach dem Auftreten initialer Nebenwirkungen wieder anzusetzen und höher zu dosieren. Das ist klinische Praxis, das ist Routine.

Ich würde gerne an die klinischen Experten, insbesondere an die AkdÄ, die Frage stellen: Wie geht man vor, wenn Nebenwirkungen auftreten? Ist es so, dass die einzige Option, die Sie wählen und wünschen, ein Verbleiben auf der Dosisstufe ist, auf der die Nebenwirkungen auftreten, in der Hoffnung, dass die sistieren, um dann weiter aufzudosieren, oder ist es gängige Praxis, auch eine Dosisreduktion vorzunehmen? Das ist eine klare explizite Frage an die klinischen Experten, insbesondere an die AkdÄ, aber auch an die anderen Stellungnehmer. Wir haben zu dieser Frage noch keine klinische definitive Antwort bekommen, außer den Bezugnahmen auf mögliche Fachinformationsformulierungen. Was machen Sie im Alltag beim Auftreten von Nebenwirkungen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hälbig. – Ich würde anfangen mit Herrn Lempert, Herrn Reuter, dann Herrn Jürgens. – Bitte schön, Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Die Dosisreduktion ist sicher die häufigste Maßnahme, weil man ansonsten noch die Hoffnung hat, mit der Substanz einen Blumentopf zu gewinnen, wenn die Frage der Effektivität noch nicht abschließend beantwortet ist oder wenn es sich in dieser Hinsicht positiv angelassen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ist klar. – Herr Reuter hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich würde gerne anfügen: Die Hälfte der Patienten kommt zurück und hat das Medikament bereits abgesetzt. Das ist eine wichtige Information. Dann bleibt die zweite Hälfte übrig, mit der diskutieren Sie dann ein Dosisherabtitrieren. Davon, würde ich sagen, ist mindestens auch wieder die Hälfte, die beim Heruntertitrieren auch keinen Effekt hat und diese Nebenwirkungen weiter bestehen. Von daher wäre es ein ideales Szenario, wenn alle Patienten mit dem Medikament in die Sprechstunde kämen und Sie ein gesittetes Herunterdosieren und Herauftitrieren machen können. Das ist aber in der Praxis überhaupt nicht so.

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

Herr Dr. Jürgens (DMK): Ich denke, es ist nicht irrelevant ist, dass viele Patienten anfangs wenig Geduld haben und beim Auftreten von ersten Nebenwirkungen bereits abbrechen, weshalb wir unsere Patienten immer wieder ermuntern, sofern vertretbar, Nebenwirkungen erst einmal zu tolerieren, weil wir insbesondere bei Topiramaten wissen, dass sie dann oft passagerer Natur sind. Insofern ist ein Bestärken, erst einmal die Therapie so fortzuführen, bei uns Standardprozedere. Im Einzelfall kann das eine Herabsetzung der Dosis beinhalten, aber am Ende steht bei uns erst einmal das Durchhalten zu Beginn im Fokus, weil die Nebenwirkungen erfahrungsgemäß bei allen Präparaten im Laufe der ersten ein, zwei, drei Monate wieder abnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer und dann Anschlussfrage Herr Hälbig.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte das noch kurz kommentieren. Ich glaube, da kann ich absolut zustimmen. Aber wir befinden uns hier nicht in einer Beurteilung des Patientenverhaltens, sondern in einer Situation, in der wir über die Wirksamkeitsvergleiche und die Effektivität und die Nebenwirkungsraten sprechen. Hier hatten wir Studienpatienten, die nicht nach drei Monaten zufällig wiederkamen, sondern die kamen nach einem bestimmten Takt, den ich im Moment nicht kenne, weil ich das Studienprotokoll so exakt nicht kenne, aber es sind Studienpatienten. Man hat sehr früh registriert, dass die Nebenwirkungen haben, und dann hätte man selbstverständlich mit einer Reduktion reagieren können; denn uns interessiert nicht so sehr das Patientenverhalten in einem GKV-Umfeld, sondern es interessiert uns tatsächlich der Substanzvergleich. Es wäre selbstverständlich möglich gewesen, um den Substanzvergleich pharmakologisch herauszuarbeiten, entsprechende Anpassungen vorzunehmen. Das ist meiner Ansicht nach nicht gezielt erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig, Anschlussfrage.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank für diese Ausführungen zu dem Thema Dosisreduktion. Ich möchte jetzt, was den Dosisrange angeht, noch einmal auf das Spektrum von 100 bis 200 mg zurückkommen. Die Fachinformation sieht die Möglichkeit vor, bis 200 mg hochzudosieren. Wir kennen aber auch die Empfehlung der Leitlinie. Wie ist es in der klinischen Praxis? Wenn eine Minderheit von Patienten im Rahmen dessen, was die Fachinformation vorsieht, ausdosiert wird, gibt es Schätzungen und Angaben aus dem klinischen Alltag, die Sie machen können, wie viele Patienten mit mehr als 100 mg Topiramaten behandelt werden? Das ist eine Frage, die sich an die klinischen Experten richtet. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich kann es für unsere Ambulanz sagen: In der Migräneprophylaxe hat kein Patient mehr als 100 mg; das gibt es einfach nicht mehr, weil wir wissen, dass Dosen über 100 mg keinen Effekt oder keinen höheren Effekt haben als die 100-mg-Dosis haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, klare Antwort. – Herr Jürgens.

Herr Dr. Jürgens (DMK): Die von uns immer empfohlene Dosisrange sind 50 bis 100 mg, und das deckt sich auch in unserem Zentrum mit den praktizierten Dosierungen.

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

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Das kann ich nur bestätigen. In der Epilepsitherapie mag man im Einzelfall höhergehen, aber bei der Migräne ist es so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frage beantwortet, Herr Hälbig?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Frau Bickel.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Lebensqualitätsdaten. Sie haben verschiedene Responderanalysen vorgelegt. Es gibt eine Diskrepanz zwischen MID und der Response. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen. Und noch eine Frage: Den HIT würden Sie zur Lebensqualität subsummieren. Wieso sind Sie der Ansicht? Aus unserer Perspektive gehört er zur Morbidität, weil er die Lebensqualität nicht umfassend abbilden kann. Das würde uns interessieren. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Dazu kann ich gerne etwas sagen. Sie sprechen das Thema Lebensqualität an. Uns ist in den Studien wichtig, die Lebensqualität zu erheben. Ich denke, das kennen Sie auch von anderen Verfahren, bei denen wir hier zusammensitzen. Wir haben zwei Fragebögen verwendet, den HIT-6 haben Sie angesprochen und den SF-36. Beim HIT-6 ist ein wenig die Frage, wo es zugeordnet ist. Wir haben das beim letzten Mal 2019 diskutiert. Ich glaube, es gab sogar noch ein anderes Verfahren zur Migräne, in dem es auch diskutiert wurde. Wir haben seit der letzten Bewertung keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse gesehen, die zu einem anderen Ergebnis geführt haben. Deshalb haben wir es einfach weiter der Lebensqualität zugeordnet. Einigkeit besteht hier, dass es beim HIT-6 einen Zusatznutzen gibt. Die Zuordnung ist noch ein wenig strittig. Aber das war für uns der Grund. Wir haben keine neue Erkenntnis gesehen; vielleicht gibt es die. Wir haben sie nicht gesehen, und deshalb haben wir es weiter der Lebensqualität zugeordnet.

Die zweite Frage bezog sich auf den SF-36 und die Frage, was die richtige Schwelle zur Auswertung ist. Sie sprechen die Diskussion an, die wir momentan dazu haben. Wir als Novartis haben auch dazu Stellung genommen, weil es um die Änderung der Modulvorlagen geht oder dieses 15-Prozent-Kriterium eine Rolle spielt. Wir denken, dass man noch eine ganze Zeitlang schauen muss. Deshalb führen wir in unseren Dossiers – wir haben es teilweise auch nachgereicht – eigentlich immer beides auf, um da transparent zu sein, beide Schwellen, die etablierten und validierten Schwellen und das 15-Prozent-Kriterium, damit man es vergleichen kann. Ich denke, es braucht aus unserer Sicht noch etwas Zeit, dass man das vielleicht parallel laufen lässt und sich anschaut: Was kommt eigentlich bei dem einen wie bei dem anderen heraus? Hätte das wirklich große Effekte? Und, wenn ja, sind die dann auch gerechtfertigt oder rechtfertigen die dieses Vorgehen? Von daher sehen wir uns in einer Art Übergangszeit und sehen immer noch die bisherigen Schwellen, woraus sich in der Responderanalyse für Erenumab auch beim SF-36 ein Zusatznutzen ableiten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächste Frage Frau Bickel, dann hat sich Herr Mühlbauer noch einmal gemeldet.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich wollte noch einmal nachfragen. Mich treiben die Therapieabbrecher trotzdem noch um. Sie geben selber an, dass die meisten die Therapie im Topiramat-Arm innerhalb der ersten sechs Wochen abbrechen. Können Sie sagen, wie viel Prozent das waren, die innerhalb der ersten sechs Wochen abbrechen? Also, wie viel Prozent dieser knapp 40 Prozent Therapieabbrecher? Gibt es eine Kaplan-Meier-Kurve für die Therapieabbrecher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Ehrlich, bitte.

Herr Dr. Ehrlich (Novartis): Wir haben 70 Prozent der Abbrecher in den ersten sechs Wochen. Eine Kaplan-Meier-Kurve haben wir dazu nicht erstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich noch Herrn Mühlbauer, der sich durch Handzeichen gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich wollte die Ausführungen zum SF-36 von eben ergänzen. Wir sehen einen Unterschied um 9,4 bzw. 9,6 Punkte. Ich glaube, es ist allen Anwesenden klar, dass das kein Unterschied ist, und dementsprechend fand ich die Ausführungen schon wieder ein wenig optimistisch und viel mit Annahmen gespickt. Das heißt, wir wissen es einfach nicht. Bisher sehen wir trotz der großen Abbrecherrate keinen Unterschied im SF-36. Das heißt, wir müssen die gesamte klinische Relevanz des Patienten-Outcomes noch ein wenig hinterfragen. Im SF-36 haben wir keine Unterschiede gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Hentschke vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Hentschke (Novartis): Es ist so: Beim SF-36 gibt es hier eine Besonderheit. Er besteht aus den acht Subskalen, und die werden noch einmal in den Summenskalen, in der physischen und psychischen Summenskala, gemittelt. Durch diese Mittelung reduziert sich die Varianz, dadurch werden diese präziser als vorher. Das beschreibt auch der Hersteller in dem Schreiben. Der Messwert besteht aus der wahren Varianz und dem Messfehler. Die Messfehler reduzieren Sie durch dieses Verfahren. Jetzt ist es so: Durch die Anwendung der 15-Prozent-Schwelle, auf die ursprüngliche Gesamtskala betrachtet, wird dieses Verfahren, das eigentlich hochpräzise Werte schafft, höher präzise als die Einzelskalen, in diesem Fall bestraft. Das halten wir für nicht gerechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme ausdrücklich ausgeführt. Es war einer Ihrer wichtigen Kritikpunkte. Das sage ich an dieser Stelle, damit klar wird, dass das keine neue Diskussion ist, sondern in der schriftlichen Stellungnahme adressiert worden ist. – Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. – Ich möchte auch die Responderraten zu SF-36 ansprechen. Den Einspruch der AkdÄ, dass da kein Unterschied vorlag, kann ich nicht nachvollziehen. Es ist deutlich im Dossier zu sehen, dass für die Responderraten bis zu fünf Punkte signifikante Vorteile vorliegen. Das sind auch MID, die bislang etabliert waren, das sind auch MID, die im Handbuch für SF-36 stehen. Ich weiß, dass wir dazu eine laufende Diskussion haben. Insofern gibt es nicht viel hinzuzufügen. Dazu gibt es demnächst auch eine Anhörung. Aber das kann man so nicht im Raum stehenlassen, dass da keine Vorteile vorliegen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Dann nehmen wir das so zu Protokoll. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Herrn Wasmuth noch einmal die Gelegenheit geben, die wichtigsten Punkte zusammenzufassen. – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben heute über die HER-MES-Studie diskutiert, und ich denke, das Wichtige ist, hier noch einmal zu wissen, dass das eine Studie für eine Population ist, in der es bislang noch keine Daten gab. Wir haben versucht, uns den Anforderungen des AMNOG sehr zu nähern. Wir haben die zVT mit Topiramate umgesetzt. Wir haben mehrere Beratungsgespräche wahrgenommen, weil es im Detail – ich denke, das wissen alle, die hier beteiligt sind – nicht immer so einfach ist: Wie soll man das, was eine Fachinformation, was eine zVT vorgibt, tatsächlich in einer Studie umsetzen? Wir haben versucht, die entsprechenden Endpunkte mit hineinzunehmen, wir haben versucht, das passende Design

zu wählen. Wir haben es an deutschen Zentren gemacht, wir haben Lebensqualität mit einem spezifischen Fragebogen, mit einem allgemeinen Fragebogen gemessen. Insgesamt sieht man klare Vorteile: Morbidität, Nebenwirkungen und Lebensqualität.

Dass an der einen oder anderen Stelle vielleicht, wenn man etwas anders gemacht hätte, sich die Dinge in einer minimal anderen Richtung geändert hätten, ja, ich glaube, das ist in vielen Fällen so und auch hier. Nur: Wenn man sich das noch einmal anschaut, dann würde das aus unserer Sicht eigentlich nichts Grundsätzliches ändern. Das ist auch unser Verständnis der Bewertung, wie wir sie einerseits vom IQWiG vorliegen haben. Eine gewisse Unsicherheit wird dort auch artikuliert. Über diese Unsicherheit haben wir heute geredet, und, ja, wahrscheinlich bleibt am Ende eine kleine Restunsicherheit. Aber aus unserer Sicht ändert das nichts an dem beträchtlichen Zusatznutzen für Erenumab für eine weitere Patientengruppe. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Zusammenfassung. Danke an alle, die sich an dieser Anhörung entweder als klinische Experten oder als Fragesteller beteiligt haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weiteren Entscheidungsfindungen einfließen lassen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und an die anderen: tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:00

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: Migräneprophylaxe

Stand: Juni 2020

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

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

Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V:

- D-407 Erenumab (Beschluss vom 2019-05-02)
- D-445 Galcanezumab (Beschluss vom 2019-09-19)
- D-460 Fremanezumab (Beschluss vom 2019-11-07)

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:	
	Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Metoprolol C07AB02 Beloc-ZOK®	Erwachsene: – Migräneprophylaxe
Propranolol C07AA05 Dociton®	– Migräneprophylaxe
Flunarizin N07CA03 Natil®-N	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne mit oder ohne Aura bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneanfällen.
Topiramate N03AX11 Topamax®	Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03AX01 BOTOX®	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 der Fachinformation).
Amitriptylin N06AA09 Saroten®	– zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.
Biologika	
Erenumab	Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

N02CD01
Aimovig

Fremanezumab
N02CD02
Emgality

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

Galcanezumab
N02CD03
AJOVY

AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Migräneprophylaxe

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	10
3.3 Systematische Reviews	18
3.4 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	67
Referenzen	69

Abkürzungsverzeichnis

AE/s	Adverse Event/s
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CM	Chronic Migraine
(anti-) CGRP/ CGRP mAb	Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide
CRSO	Cochrane Register of Studies Online
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EHF	European Headache Federation
EM	Episodic Migraine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICHD-III	International Classification of Headache Disorders III
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTH	Number Needed To Harm
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE/s	Serious Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Migräne* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 864 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 20 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 29.02.2020 - 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. 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).
 - b) Behandlungsziel: klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%)
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Metoprololtartrat (Ph.Eur.)
Propranololhydrochlorid
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.

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

Für diese spezielle Patientengruppe sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.

- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- 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.
- f) Dosierung: Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.
- g) Behandlungsdauer: Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden? Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird. Im Falle einer geplanten oder festgestellten Schwangerschaft ist die Behandlung abzubrechen.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind: In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers: Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

ACA Müller ADAG Pharma AG

betapharm Arzneimittel GmbH

Dolorgiet GmbH & Co. KG

IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH

TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, ALIUD PHARMA GmbH, Aristo Pharma GmbH, CC Pharma GmbH, Declimed GmbH, DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, HEUMANN PHARMA GmbH & Co. GENERICA KG, Hexal AG, kohlpharma GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Orifarm GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, STADapharm GmbH, TEVA GmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH und Zentiva Pharma GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL: entfällt

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Mai 2019 / 19. September 2019 - Erenumab

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- 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

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

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.

- 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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
b) Zusatznutzen nicht belegt
c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 - Galcanezumab

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- 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.

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

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.

- 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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
b) Zusatznutzen nicht belegt
c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. November 2019 - Fremanezumab

Anwendungsgebiet

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- 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.

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

- 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.

- 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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
- b) Zusatznutzen nicht belegt
- c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Herd CP et al., 2018 [7].

Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults (Review)

Zielsetzung

To assess the effects of botulinum toxins versus placebo or active treatment for the prevention or reduction in frequency of chronic or episodic migraine in adults.

Methodik

Population:

- 18 years of age and over;
- suffering from migraine as defined by any edition of the International Headache Society criteria (IHS 1988; IHS 2004; IHS 2013), or meeting reasonable criteria designed to distinguish between migraine and tension-type headache. People with both chronic and episodic migraine were included in this review.

Intervention:

- Injections of botulinum toxin (any sero-type) into head and neck muscles

Komparator:

- placebo injections, active preventative agent or the same drug treatment with a different dose. We also included trials allowing the use of concomitant preventative or rescue treatment.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Number of migraine days per month (frequency with which exclusively migraine-type headaches are experienced).

Sekundäre Endpunkte:

- Number of headache days per month (frequency with which any type of headache inclusive of migraine headache are experienced).
- Number of migraine attacks per month (frequency with which exclusively migraine-type attacks are experienced).
- Headache intensity measures, usually reported as migraine 'severity', measured on verbal or numerical scale.
- Headache index, measured using headache intensity score multiplied by time spent with migraine.
- Duration of migraine (hours).
- Use of rescue medication (number of days on which rescue medication is used per month or number of instances of taking any type/dose of rescue medication per month).
- Patient and clinician global impression scales.

- Generic and disease-specific quality-of-life rating scales (e.g. Headache Impact Test, Migraine Specific Quality of Life).
- Cost effectiveness measured using incremental cost effectiveness ratio or cost per headache day avoided
- Adverse events: we considered the following ways of recording adverse events, listed in preferred order:
 - total number of participants experiencing any type of adverse event;
 - total number of participants experiencing the specific adverse event types; blepharoptosis, muscle weakness, neck pain and injection site pain;
 - total number of participants experiencing a treatment-related adverse event, as determined by trial investigators;
 - withdrawals due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, Issue 12) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO), 7 December 2017;
- MEDLINE and MEDLINE in Process (via OVID) 1946 to 7 December 2017;
- Embase (via OVID) 2017 week 49.
- The World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)(www.who.int/ictcp/en/);
- ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov/).
- reference lists of relevant review articles and included trial reports for additional trials
- citation searches on key articles.

Qualitätsbewertung der Studien:

- criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011b) and guidelines from Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care:
 - Random sequence generation (checking for possible selection bias)
 - Allocation concealment (checking for possible selection bias)
 - Blinding of participants and personnel (checking for possible performance bias)
 - Blinding of outcome assessment (checking for possible detection bias)
 - Incomplete outcome data (checking for possible attrition bias due to the amount, nature and handling of incomplete outcome data)
 - Selective reporting (checking for possible reporting bias)
 - Size of trial (checking for possible biases confounded by small size)
- Assessment of heterogeneity by using Chi² test and I² statistic:
 A number of differences in trial designs were likely to cause heterogeneity in our meta-analyses and we planned the following subgroup analyses to test for variation in effect:
 - trials including medication overuse headache versus trials excluding people with this diagnosis;
 - different sero-types of botulinum toxin (e.g. A versus B) and within sero-types (Dysport versus Botox);

- different types of agents for the prevention of migraine versus botulinum toxin;
- accepted and licensed 31 injection pattern versus other injection patterns used.

At least two trials and 200 participants per group were required for any particular subgroup analysis to be carried out.

- Assessment of quality of evidence by GRADE approach ('Summary of findings' tables)
- Sensitivity analysis for the primary outcome only

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): N=28 (n = 4190)

Charakteristika der Population:

- average age of participants was 42 years;
- overall 85% (3491) of the trial participants were women;
- baseline disease characteristics were not well reported and were given in varying formats;
- the ratio of chronic to episodic migraine sufferers was not reported by six trials involving 390 participants; for the remaining trials, the overall ratio was 1872/1928;
- due to the inclusion of chronic and episodic migraine populations in this review, the frequency and severity of migraines in the trial populations, when reported, showed a wide variation between trials;
- three trials did not exclude people with medication overuse headache;
- one trial included only participants who were overusing acute medications; the remaining 11 trials did not consider medication overuse in their eligibility criteria

Qualität der Studien

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included trials

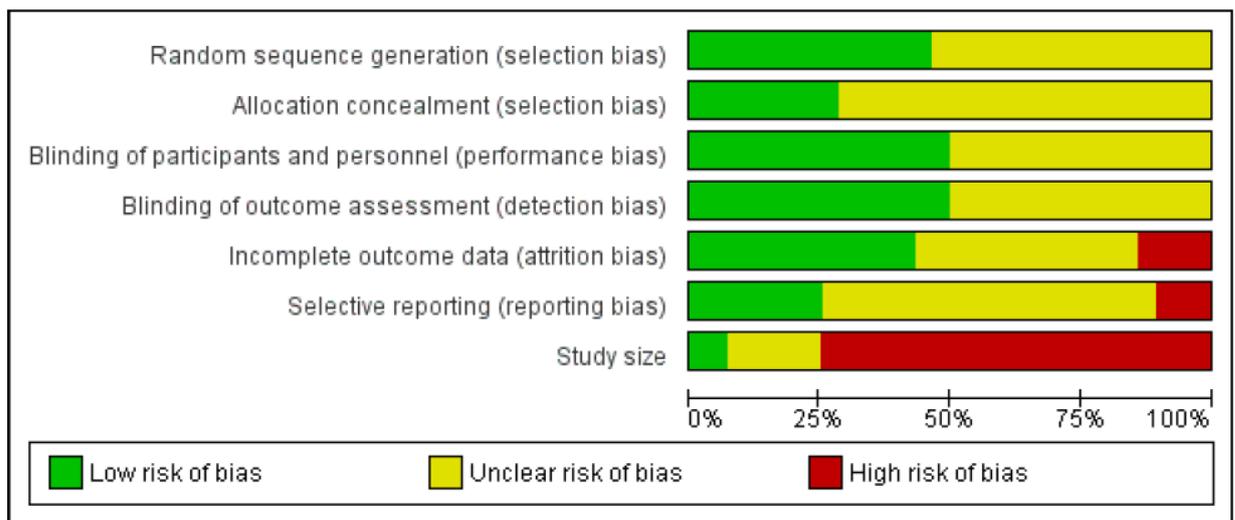


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included trial.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Study size
Allergan 2015	?	?	?	?	●	?	●
Anand 2006	?	?	?	?	+	?	●
Aurora 2007	+	+	+	+	?	?	?
Aurora 2010 (PREEMPT 1)	+	+	+	+	+	+	+
Barrientos 2003	?	?	?	?	+	?	●
Blumenfeld 2008	?	?	?	?	●	?	●
Blumenkron 2006	+	?	?	?	?	?	●
Cady 2008	?	+	+	+	?	?	●
Cady 2011	?	+	+	+	?	●	●
Cady 2014	+	+	+	+	+	+	●
Chankrachang 2011	+	+	+	+	?	?	●
Diener 2010 (PREEMPT 2)	+	+	+	+	+	+	+
Elkind I 2006	?	?	?	?	+	?	?
Elkind II 2006	?	?	?	?	+	?	?
Freitag 2008	+	?	+	+	+	+	●
Hollanda 2014	+	?	+	+	+	+	●
Hou 2015	+	?	?	+	+	●	●
Jabbari 2014	?	?	?	?	●	?	●
Jost 2011	?	?	?	?	?	●	●
Lauretti 2014	+	?	+	?	+	?	●
Mathew 2009	?	?	?	?	●	+	●
Mazza 2016	?	?	+	+	?	?	●
Millán-Guerrero 2009	+	?	+	+	?	+	?
Petri 2009	+	+	+	+	?	?	●
Relja 2007	?	?	+	+	?	?	?
Saper 2007	?	?	?	?	?	?	●
Silberstein 2000	?	?	?	?	+	?	●
Vo 2007	+	?	?	?	?	?	●

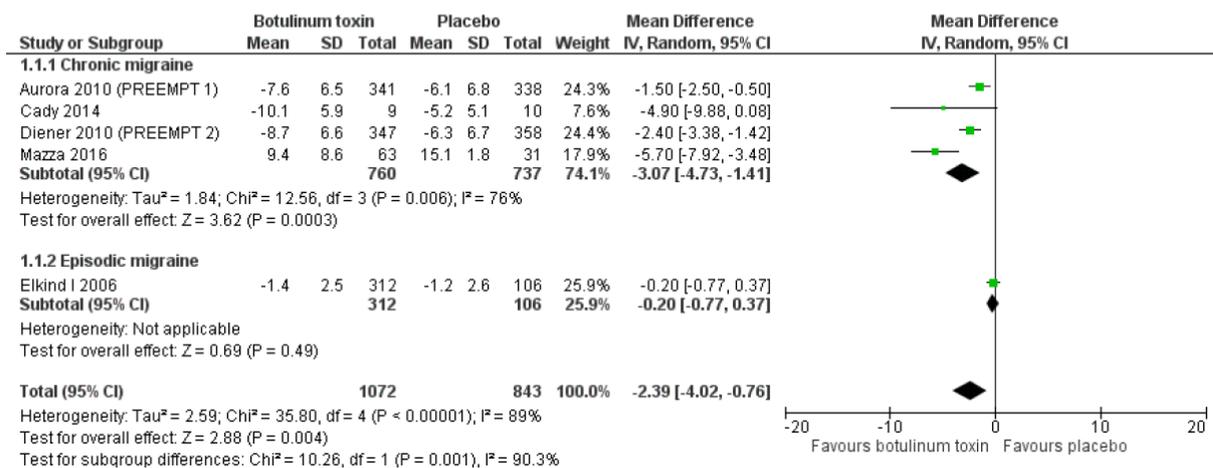
- The episodic-migraine subgroup in this analysis contained only a single trial (Elkind I 2006; N = 418), the results of which showed no between-group difference in number of migraine days per month between those treated with botulinum toxin and those treated with placebo (P = 0.49). The test for subgroup difference showed a statistically significant heterogeneity

between the results of this population and the chronic migraine subgroup for both the original and the sensitivity analyses ($P = 0.001$ for both, $I^2 = 90$ and 91% respectively). We judged the quality of the evidence for the change in number of migraine days for the chronic migraine population to be low. We downgraded by one level for inconsistency due to unexplained statistical heterogeneity and one further level for imprecision due to the lack of robustness to sensitivity analysis. We judged the quality of the results of the sensitivity analysis to be moderate, as the heterogeneity was removed and so this could be upgraded by one level. For the whole migraine population, we downgraded the evidence one further level, to give a rating of very low quality, for indirectness due to insufficient evidence to form subgroups representing our distinct populations of interest.

Studienergebnisse:

- Primary outcome: number of migraine days per month

Figure 4. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.1 Number of migraine days. Mazza 2016 and Cady 2014 removed for sensitivity analysis of small trial effect. Data for Mazza 2016 is endpoint data.



- Secondary outcomes

- Number of headache days per month

Only the two PREEMPT trials contributed data for analysis of number of headache days per month with a pooled estimate of -1.9 days (95% CI -2.7 to -1.0 ; $I^2 = 37\%$) in favour of treatment (Aurora 2010 (PREEMPT 1); Diener 2010 (PREEMPT 2)). [...] We judged the quality of the evidence for the change in number of headache days to be high.

- Number of migraine attacks per month

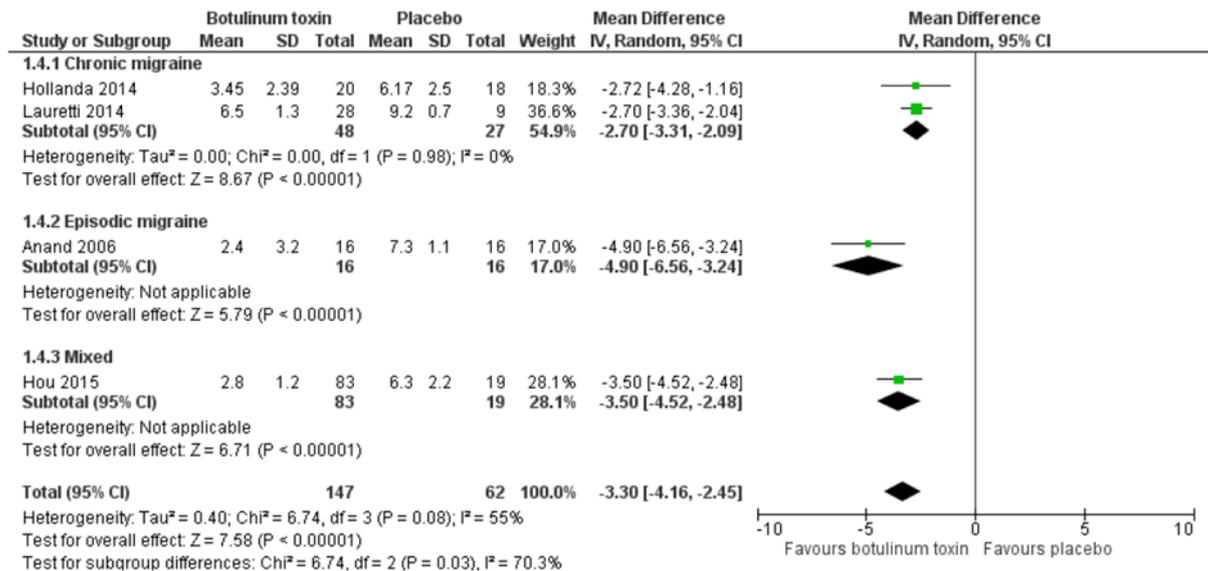
Data from six trials were available for the analysis of number of migraine attacks per month (Aurora 2007; Aurora 2010 (PREEMPT 1); Chankrachang 2011; Hou 2015; Relja 2007; Saper 2007). There was no statistically significant difference for the number of migraine attacks between botulinum toxin and placebo injections with a pooled estimate of -0.5 attacks (95% CI -1.3 to 0.4 , $I^2 = 89\%$, $P = 0.30$; Analysis 1.3). This analysis included both chronic and episodic migraineurs, with a total of 2004 participants included. [...]

We judged the quality of the evidence for the change in number of migraine attacks to be low. We downgraded by one level for indirectness, due to our concern that the sensitivity of this outcome measure was too low to detect clinically meaningful difference, and one

additional level for publication bias, due to evidence of trials that recorded this outcome but have never been published.

- o Headache intensity measures

Figure 5. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.4 Severity of migraine (Visual Analogue Score 0-10)



We judged the quality of the evidence for the change in VAS score to be very low. We downgraded by one level for risk of bias, due to poor reporting of the outcome, which had a large effect on number of participants included in the analysis, and two additional levels for imprecision, as all included trials were all small and new trial evidence would be very likely to change the result.

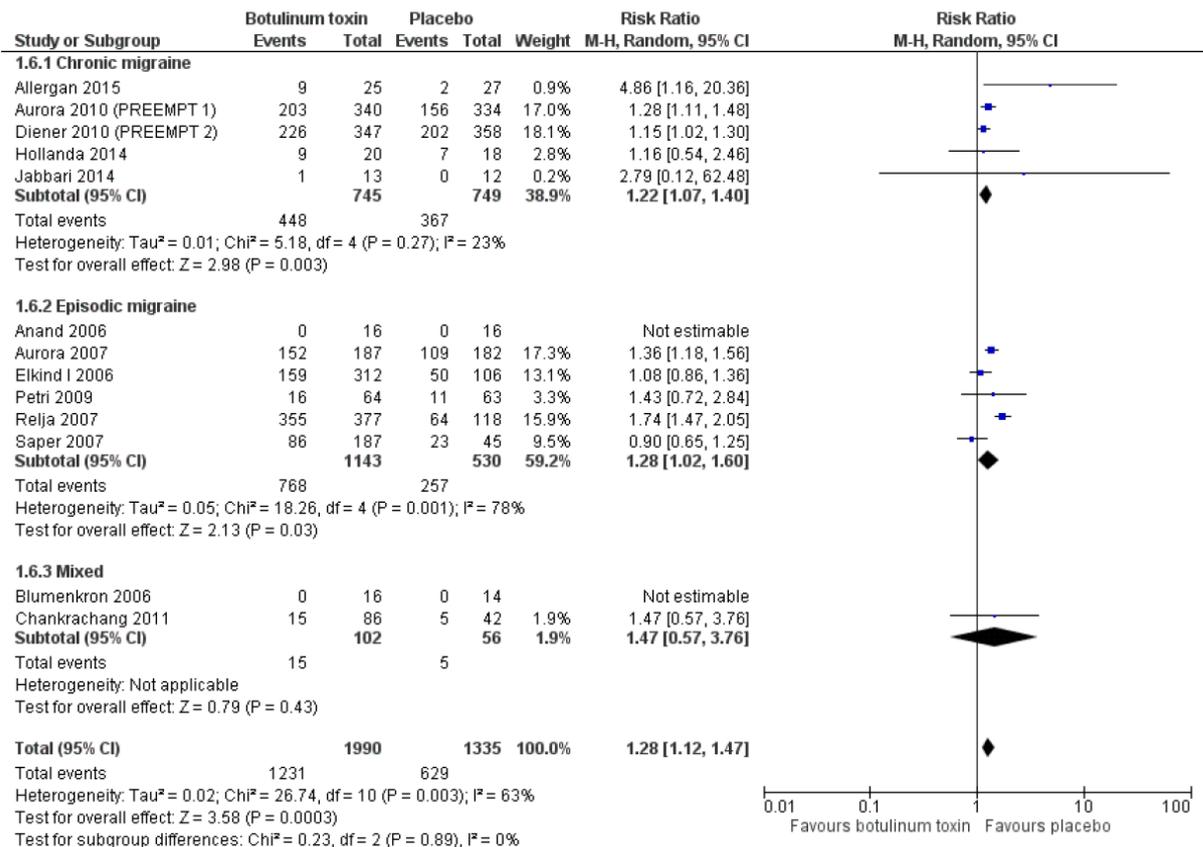
- o Duration of migraine

Only one trial reported duration of migraine in a format we could use in our analysis (Hou 2015). Their results showed an improvement in duration of migraine of -5.1 hours (95% CI -6.2 to -4.0) in favour of botulinum toxin for a mixed population of 66 episodic migraine participants and 36 chronic migraine participants. [...]

We judged the quality of the evidence for this outcome to be very low. We downgraded by two levels due to imprecision as the single included trial was small and new trial evidence would be very likely to change the result; we downgraded by one additional level for risk of bias, due to selective reporting bias which had a large effect on number of participants included in the analysis.

- o Adverse events

Figure 6. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.6 Total adverse events



We judged the quality of the evidence for the total adverse events outcome to be moderate. We downgraded by one level for imprecision, as many of the included trials were small and new trial evidence would be likely to change the result.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Efficacy

Uncertainty remains around the estimate of effect of botulinum toxin on our primary outcome, the number of migraine days experienced per month for people with chronic migraine. The data showed a reduction of 3 days (-3.1, 95% CI -4.7 to -1.4, low-quality evidence) for this outcome measure over and above the placebo effect. This result did not prove to be reliable when tested using sensitivity analysis for effects of small trial bias. We had greater confidence in the more conservative estimate of a 2-day improvement (-2.0, 95% CI -2.8 to -1.1, moderate-quality evidence). This came only from trials at low risk of bias from trial size (Aurora 2010 (PREEMPT 1); Diener 2010 (PREEMPT 2)). All participants included in this analysis had chronic migraine with a high baseline frequency of around 20 days per month. The data showed a large placebo effect on their symptoms of improvement of over 6 days. Just how clinically meaningful this result is remains difficult to determine. It does approach reductions observed in topiramate versus placebo trials of 3.7 (Diener 2007) and 1.5 migraine days per month (Silberstein 2007). Recent trials of the novel anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody treatment option found a reduction of around 2 headache days per month (Giamberardino 2016; Silberstein 2017) and up to 2 migraine

days, depending on dose, when compared with placebo (Goadsby 2017). This is in keeping with previous trials with prophylactic agents. Insufficient data were available to draw conclusions for the episodic migraine population from this outcome measure as we identified only a single trial experimenting with doses well below those recommended by the UK national guidelines (Elkind I 2006). We had hoped to use subgroup analysis to investigate the effect of including people with the additional medication overuse headache diagnosis but we could not carry out this analysis as we did not identify sufficient data to create the subgroups.

Secondary outcome measures were inconsistent in showing a treatment effect. Botulinum toxin was better than placebo in reducing the number of days with any type of headache by two days per month, based on evidence judged to be high-quality. We did not observe any significant difference from placebo for number of migraine attacks per month in those with episodic migraine (low-quality evidence); this may be as a result of variable parameters in this outcome measure, which was generally poorly defined in trial reports. There was a reduction in favour of botulinum treatment of migraine severity on a visual analogue scale of 3 cm on a 10 cm scale (very low-quality evidence), compared with placebo. This difference is in excess of the minimal clinically important difference of between 1.0 cm and 1.4 cm reported for other chronic pain conditions (Hawker 2011). The migraine severity analysis included trials with episodic migraine populations and the effect size was shown to be similar to that seen for chronic migraineurs. There was no significant heterogeneity between the two population subgroups. All trials contributing to the analysis of migraine severity were small and so the quality of this evidence is very low and likely to change with the emergence of new evidence from larger, higher-quality trials. If all trials had used a uniform outcome measure for severity of migraine, we could have included an additional 2298 participants in our analyses for this outcome, giving much greater confidence in the results.

- Safety and tolerability

Data from 23 trials included in this review reported few adverse events as a result of treatment with botulinum toxin. There was an increased risk of adverse events in the botulinum toxin group compared with placebo (moderate-quality evidence), but these events were not serious and were transient.

- Assessment of reporting biases

We considered the use of funnel plots to assess the risk of publication bias but did not carry them out. We made this decision because of the small number of trials included in the individual meta-analyses and the true heterogeneity in the trial design (dose, injection paradigm) and populations studied (migraine subclassifications), which would make it impossible to draw useful conclusions from the plots.

Kommentare zum Review

- Der Vergleich zwischen botulinum toxin und einem aktiven Komparator ist auf Grund geringer quantitativer (n = 1 Studie für den primären Endpunkt) sowie qualitativer Evidenz nicht dargestellt.

3.3 Systematische Reviews

Deng H et al., 2020 [2].

Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis

Siehe auch: Zhao X et al., 2020 [19]. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis

Xu D et al., 2019 [18]. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials

Ren Z et al., 2019 [13]. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials

Lattanzi S et al., 2019 [10]. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety

Zhu Y et al., 2018 [20]. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis

Hou M et al., 2017 [8]. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis

Zielsetzung

Although a previous meta-analysis has assessed the efficacy and safety of CGRP mAbs for episodic migraine [13], several new high-quality randomized control trials (RCTs) are not included in the published meta-analysis [14–18]. Therefore, we conducted an updated metaanalysis to comprehensively investigate[~~d~~] the efficacy and safety of CGRP mAbs for the preventive treatment of episodic migraine.

Methodik

Population:

- Adults aged ≥ 18 years, regardless of gender or ethnicity
- Subjects diagnosed with episodic migraine according to the International Classification of Headache Disorders III (ICHD-III) for at least 1 year prior to enrollment

Intervention:

- CGRP mAb therapy:
 - Erenumab 70 mg
 - Erenumab 140 mg
 - Eptinezumab 1000 mg
 - Fremanezumab 225 mg
 - Galcanezumab 120 mg
 - Galcanezumab 150 mg

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte
 - Changes in the number of monthly migraine days from baseline to endpoint
 - monthly acute migraine-specific medication days.
- Sekundärer Endpunkt
 - 50% reduction from baseline in the mean number of migraine days per month
- Sicherheitsendpunkte
 - proportion of participants who suffered adverse events (AEs).
 - proportions of patients who withdrew from treatment due to AEs and experienced any serious AEs (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), and Web of Science (from inception to 9th, March,2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's tool was used to assess the risk of bias.
- The heterogeneity between trials was examined using the I² statistic.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies with data from 4402 unique participants were included.

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

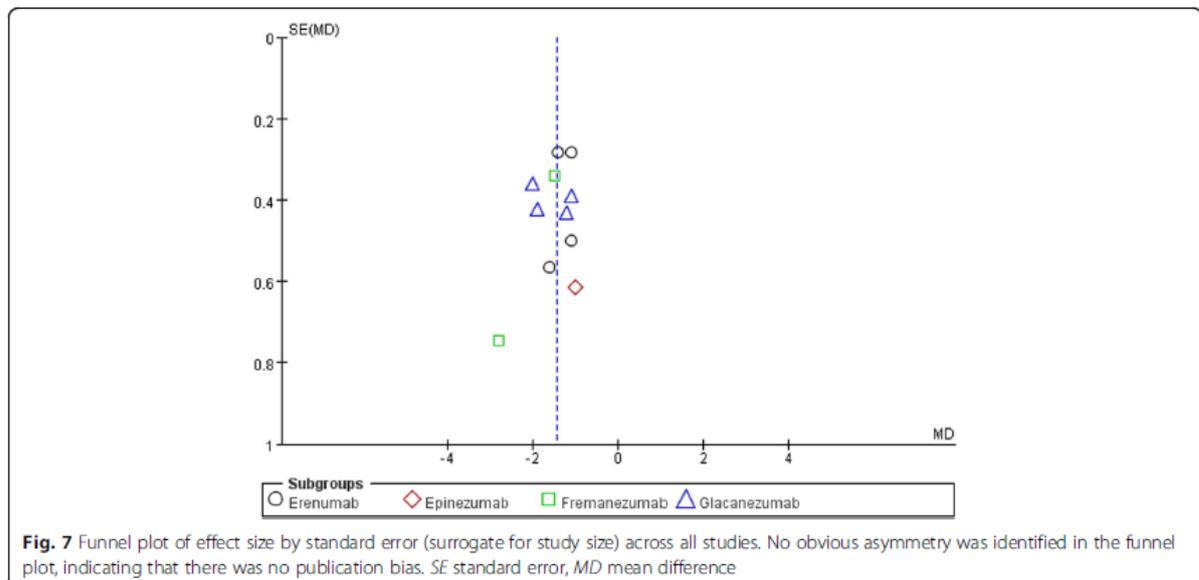
Study (reference no.)	Year	Study design (NCT No.)	Interventions	Sex (male/female),Age (mean ± SD)	Baseline Migraine-days per month (mean ± SD)	Follow-up
Uwe Reuter [14]	2018	RCT phase3b, NCT03096834	erenumab 140 mg Placebo	24/97,44.6 ± 10.5 22/103,44.2 ± 10.6	9.2 ± 2.6 9.3 ± 2.7	12w
David W Dodick [15]	2017	RCT phase 3, NCT02483585	erenumab 70 mg Placebo	41/245,42 ± 11 44/247,42 ± 12	8.1 ± 2.7 8.4 ± 2.6	12w
Peter J. Goadsby [24]	2017	RCT phase 3, NCT02456740	erenumab 70 mg Placebo	49/268,41.1 ± 11.3 45/274,41.3 ± 11.2	8.3 ± 2.5 8.2 ± 2.5	24w
Hong Sun [25]	2016	RCT phase 2, NCT01952574	erenumab 70 mg Placebo	25/82, 42.6 ± 9.9 28/132,41.4 ± 10.0	8.6 ± 2.5 8.8 ± 2.7	12w
David W Dodick [26]	2014	RCT phase 2, NCT01772524	Eptinezumab 1000 mg Placebo	14/67,38.6 ± 10.8 16/66,39.0 ± 9.6	8.4 ± 2.1 8.8 ± 2.7	12w
David W. Dodick [16]	2018	RCT phase 3, NCT02629861	Fremanezumab 225 mg Placebo	46/244,42.9 ± 12.7 47/247, 41.3 ± 12.0	8.9 ± 2.6 9.1 ± 2.7	12w
Marcelo E Bigal [27]	2015	RCT phase 2b, NCT02025556	Fremanezumab 225 mg Placebo	9/87,40.8 ± 12.4 12/92,42.0 ± 11.6	11.5 ± 1.9 11.5 ± 2.24	12w
Vladimir Skljarevski# [28]	2018	RCT phase 2b, NCT02163993	Galcanezumab 120 mg Placebo	42/231,40.6 ± 11.9 28/109,39.5 ± 12.1	6.7 ± 2.6 6.6 ± 2.7	12w
Vladimir Skljarevski [18]	2017	RCT Phase 3, NCT02614196	galcanezumab 120 mg Placebo	34/197,40.9 ± 11.2 68/393,42.3 ± 11.3	9.07 ± 2.9 9.2 ± 3.0	24w
Virginia L. Stauffer [17]	2018	RCT phase 3, NCT02614183	galcanezumab 120 mg Placebo	32/181,40.9 ± 11.9 71/362,41.3 ± 11.4	9.2 ± 3.1 9.1 ± 3.0	24w
David W Dodick [29]	2014	RCT phase 2, NCT01625988	galcanezumab 150 mg Placebo	19/88,40.9 ± 11.4 14/96,41.9 ± 11.7	6.7 ± 2.4 7.0 ± 2.5	12w

RCT Randomized controlled trial, SD Standard deviation. #The specific information can only be achieved in the total CGRP monoclonal antibodies treatment group

Qualität der Studien:

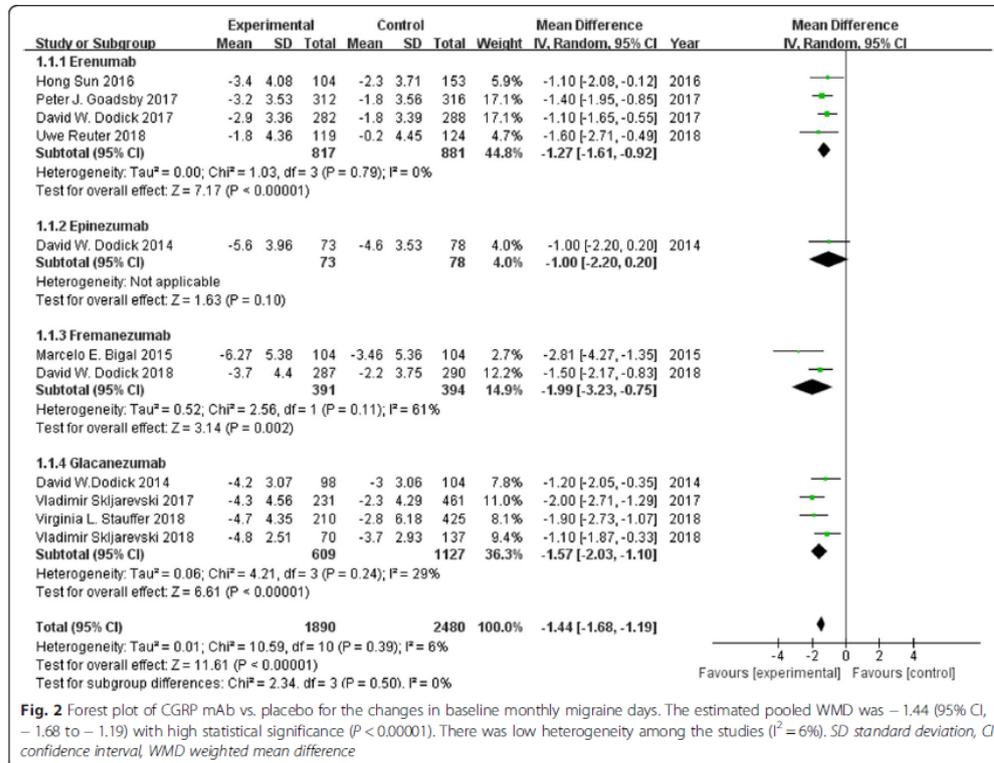
Table 2 Assessment on the methodological strategies of the included studies

Trial ID	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Uwe Reuter 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Peter J. Goadsby 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Hong Sun 2016	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W. Dodick 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Marcelo E Bigal 2015	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Vladimir Skljarevski 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Vladimir Skljarevski 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Virginia L. Stauffer 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk

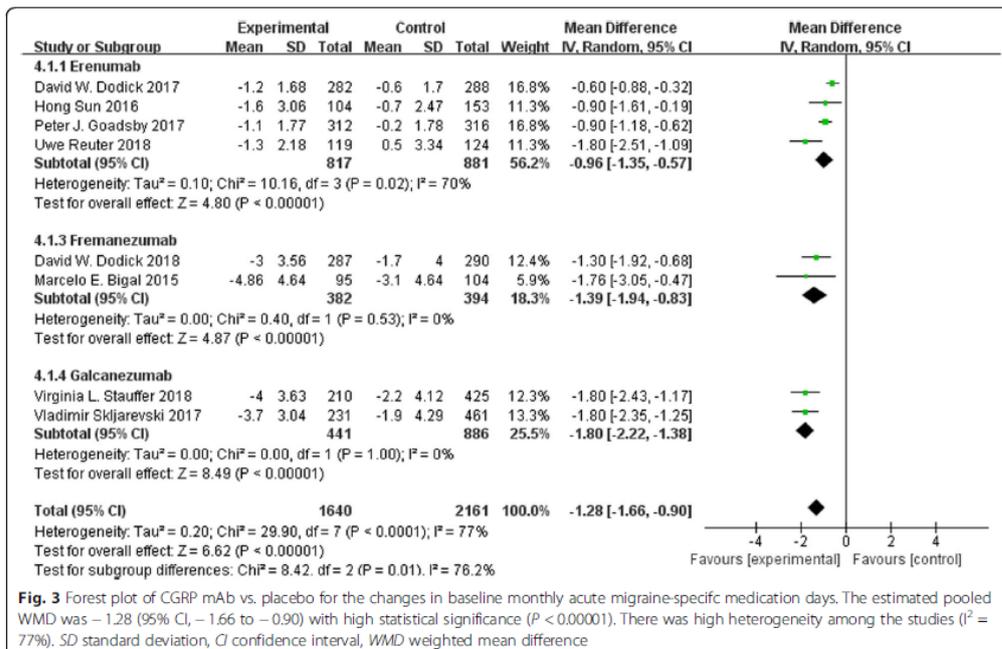


Studienergebnisse:

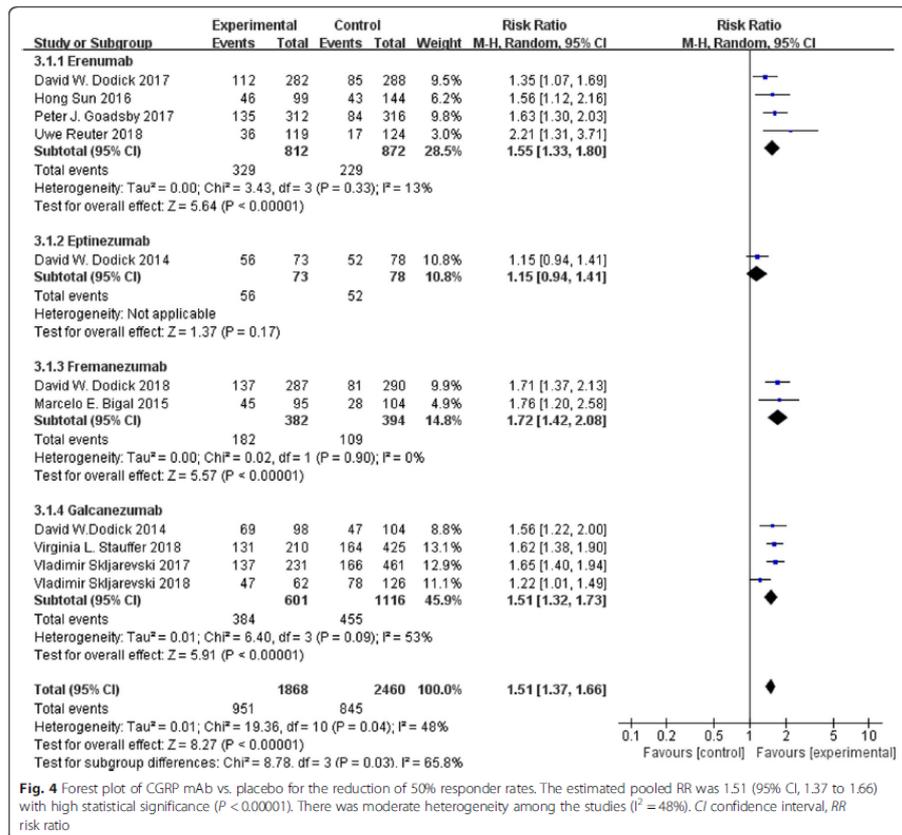
- Monthly migraine days



- Monthly acute migraine-specific medication days



- $\geq 50\%$ reduction from baseline in monthly migraine days



- AEs

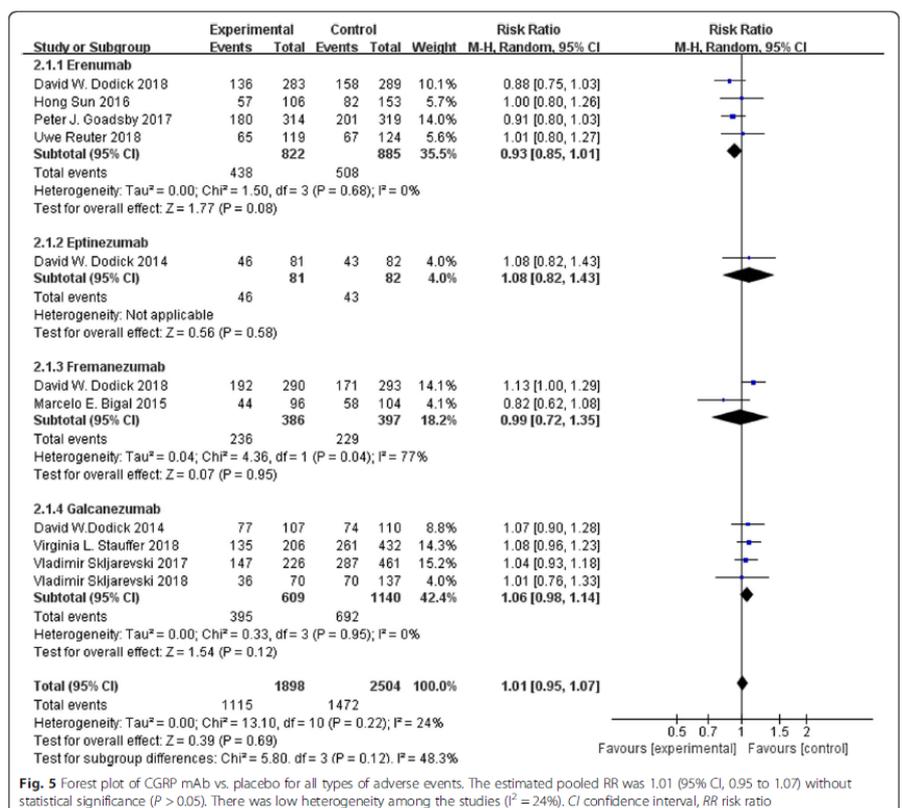


Table 3 Summary of adverse events among the included RCTs

	CGRP mAb(n/N)	Placebo(n/N)	I ²	odds ratio [95% CI]	p value
Withdrawal due to AEs	38/1898	35/2504	0%	1.46[0.90,2.37]	0.12
Specific AEs					
any serious events	1115/1898	1472/2504	25%	1.02[0.90,1.15]	0.79
dizziness	29/835	31/1313	0%	1.47[0.87,2.49]	0.15
fatigue	36/1515	39/1825	0%	1.15[0.72,1.83]	0.55
influenza	26/1231	41/1758	5%	0.87[0.53,1.45]	0.6
injection site pain	167/1501	148/1837	35%	1.44[1.13,1.84]	0.004
migraine	12/1086	17/1379	11%	0.83[0.41,1.71]	0.62
nasopharyngitis	115/1817	163/2422	1%	0.96[0.75,1.24]	0.78
nausea	34/1553	61/1919	0%	0.68[0.45,1.05]	0.08
upper respiratory tract infection	117/1692	123/2072	0%	1.25[0.96,1.63]	0.1
urinary tract infection	22/1270	33/1519	0%	0.91[0.53,1.56]	0.73

Anmerkung/Fazit der Autoren

[...] we found that CGRP mAbs could reduce the numbers of monthly migraine days and acute migraine-specific medication days, as well as improve the 50% responder rate, as compared to placebo group. TSA was used to adjust random errors and calculate the sample size needed, and it was found that the evidence in our meta-analysis was reliable and conclusive. In addition, CGRP-binding mAbs were well tolerated among episodic migraineurs, as the incidence of AEs and treatment withdrawal rates were relatively similar between CGRP mAbs and placebo groups. Moreover, only injection-site pain was significantly different between CGRP mAbs and placebo groups. We speculated that it could be related to the subcutaneous delivery route of CGRP mAb administration. The outcomes of subgroup analysis revealed that erenumab, fremanezumab and galcanezumab exhibited similar efficacy and safety in patients with episodic migraine.

Nevertheless, there are several limitations that need to be addressed. Firstly, different dosages of the same mAb were encompassed in the subgroup analysis, which might increase the between-study heterogeneity. For example, all the included studies for applied 70 mg of erenumab per month, with an exception of 140 mg per month in one RCT. Secondly, not all the outcome measures were from the same time point among the different trials. Most of the double-blind, placebo controlled trials lasted for 12 weeks, except for three studies with 24 weeks [17, 18, 24]. For the STRIVE trial, despite that the primary end point was the change in the mean number of monthly migraine days from baseline to months 4–6 [24], we extracted the supplemental data starting from the third month (i.e. 9–12 weeks) in order to enhance comparability. Moreover, since the original data were unretrievable, we could only extracted the outcome values at month 6 for two studies [17, 18]. Thirdly, different inclusion criteria could bias the results. For instance, the LIBERTY study included eligible participants who had previously been treated unsuccessfully (in terms of efficacy or tolerability, or both) with 2–4 conventional preventive therapies [14]. However, in the STRIVE trial, patients were excluded if they had no therapeutic response to more than two classes migraine preventive therapy [24].

Kommentare zum Review

- Alle im vorliegenden SR diskutierten Studien (n = 11) wurden auch in das SR von Huang et al, 2019 [9] eingeschlossen. Das vorliegende SR ist dennoch dargestellt, da Unterschiede bezüglich der diskutierten Endpunkte in den beiden SRs vorliegen.

- Die Risk of Bias-Assessments von Huang I et al., 2019 [9] und Deng H et al., 2020 [2] unterscheiden sich. Huang I et al., 2019 [9] beurteilen ein hohes (1) bzw. unklares (2) Risiko für Bias bezüglich der Domäne „blinding of outcome assessment“ in der Studie (1) NCT01952574 (Hong Sun et al., 2016) bzw. (2) NCT02614183 (Stauffer et al., 2018) während Deng H et al., 2020 [2] zu beiden Studien die Domäne „Blinding“ mit einem niedrigen Risiko für Bias bewerten. Zudem bewerten Huang I et al., 2019 [9] alle Studien mit einem hohen Biasrisiko bezüglich der Domäne „Other bias“, während Deng H et al., 2020 [2] ein unklares Risiko bezüglich „Other sources of bias“ einschätzen. Diese Unterschiede könnten auf die Nutzung verschiedener Biasbewertungsweisen und damit einhergehenden Domänendefinitionen zurückgehen.

Huang I et al., 2019 [9].

Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Siehe auch: „Siehe auch“-Verweise bei Deng H et al, 2020 [2] innerhalb der ES.

Zielsetzung

We aimed to evaluate the response rate of migraines by using anti-calcitonin gene-related peptide (anti-CGRP) for patients with migraines.

Methodik

Population:

- patients with migraine from Argentina, Canada, Europe, Israel, Korea, Mexico, Russia, Taiwan, Turkey, and the USA between July 2012 and October 2017.

Intervention:

- anti-CGRP:
 - Eptinezumab
 - Erenumab
 - Frenametzumab
 - Galcanezumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Response rate 50%
 - First month
 - Second month
 - Third month
 - From baseline to week 12

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, and [...] Cochrane Library (including Cochrane CENTERL), Embase, and Web of Science.
- The final search was completed on 29 March 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Qualitative synthesis: 16 RCTs (n = 9439)
- Quantitative synthesis: 13 RCTs

Charakteristika der Population:

Study	Episodic / Chronic	Aura	Intervention period	Follow-up
NCT01772524	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02456740	Episodic	Non-specific	28 weeks	12 weeks
NCT01952574	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02066415	Chronic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02483585	Episodic	Without + with aura	40 weeks	12 weeks
NCT03096834	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02629861	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02621931	Chronic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02021773	Chronic	Without + with aura	12 weeks	4 weeks
NCT02025556	Episodic	Without + with aura	12 weeks	4 weeks
NCT02614183	Episodic	Non-specific	26 weeks	18 weeks
NCT02163993	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT01625988	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02614196	Episodic	Non-specific	26 weeks	18 weeks
NCT02614261	Chronic	Without + with aura	52 weeks	18 weeks
NCT02614287	Episodic and chronic	Without + with aura	52 weeks	18 weeks

These trials gave anti-CGRP for at least 12 weeks, and the longest treatment duration was 52 weeks. The trials completed a follow-up of at least four weeks, and the longest follow-up duration was four months. Eleven trials focused on episodic migraine, and four trials investigated chronic migraine. The other one recruited both populations of episodic migraine and chronic migraine. These trials did not set criteria for aura (Table S1). The age of patients ranged from 18 to 70 years old. Most of the patients were females (n = 7992; 84.67%), and there were only 1447 males (15.33%). Most trials in this systematic review and meta-analysis presented a low selection bias, performance bias, attrition bias, and reporting bias (Table S2).

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials.

Trial	Area	Recruitment Duration	Medication	Patients (n)	Age	Male/Female
NCT01772524 [39]	USA	Jan. 28, 2013 ~ Dec. 23, 2013	Eptinezumab 1000 mg/placebo	163	18-55	30/133
NCT02456740 [40,57]	Canada, Europe, Turkey, USA	Jul. 2015 ~ Sep. 5, 2016	Erenumab 70 mg/140 mg/placebo	955	18-65	141/814
NCT01952574 [41,44]	Canada, Europe, USA	Aug. 6, 2013 ~ June 30, 2014	Erenumab 7 mg/21 mg/70 mg/placebo	483	18-60	94/389
NCT02066415 [42,43,57]	Canada, Europe, USA	Apr. 3, 2014 ~ Dec. 4, 2015	Erenumab 70 mg/140 mg/placebo	667	18-65	115/552
NCT02483585 [45]	Canada, Europe, USA	Jul. 2015 ~ Jul. 2016	Erenumab 70 mg/placebo	577	18-65	85/492
NCT03096834 [58]	Australia, Europe	Mar. 20, 2017 ~ Oct. 27, 2017	Erenumab 140 mg/placebo	246	18-65	46/200
NCT02629861 [46]	Canada, Europe, Russia, USA	Mar. 23, 2016 ~ Apr. 10, 2017	Fremanezumab 225 mg monthly/ 3-225 mg single higher dose/placebo	875	18-70	133/742
NCT02621931 [47]	USA	Mar. 2016 ~ Jan. 2017	Fremanezumab 675 mg + 2-225 mg/ 675 mg + 2-placebo/placebo	1130	18-70	139/991
NCT02021773 [48-51]	USA	Jan. 2014 ~ Dec. 2014	Fremanezumab 900 mg/675-225 mg/placebo	263	18-65	37/226
NCT02025556 [59]	USA	Jan. 2014 ~ Jan. 2015	Fremanezumab 675 mg/225 mg/placebo	297	18-65	36/261
NCT02614183 [52,60,61]	Canada, USA	Jan. 11, 2016 ~ Mar. 22, 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	858	18-65	140/818
NCT02163993 [53,56,64]	USA	July 7, 2014 ~ Aug. 19, 2015	Galcanezumab 5 mg/50 mg/120 mg/300 mg/placebo	410	18-65	70/340
NCT01625988 [55]	USA	July 31, 2012 ~ Sep. 18, 2013	Galcanezumab 150 mg/placebo	217	18-65	33/184
NCT02614196 [54,60,61]	Argentina, Europe, Israel, Korea, Mexico, Taiwan, USA	Jan. 2016 ~ Mar. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	915	18-65	134/781
NCT02614261 [61,62]	Argentina, Canada, Europe, Israel, Mexico, Taiwan, USA	Jan. 2016 ~ Mar. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	1113	18-65	167/946
NCT02614287 [63]	Canada, Europe, USA	Dec. 2015 ~ Sep. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	270	18-65	47/223

Qualität der Studien:

Study	1	2	3	4	5	6	7
NCT01772524	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02456740	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT01952574	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02066415	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02483585	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT03096834	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02629861	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02621931	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02021773	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02025556	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614183	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
NCT02163993	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT01625988	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614196	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614261	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614287	Unclear	High risk	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	High risk

1 sequence generation; 2 allocation concealment; 3 blinding of participants and personnel; 4 blinding of outcome assessment; 5 incomplete outcome data; 6 selective reporting; 7 other bias.

Studienergebnisse:

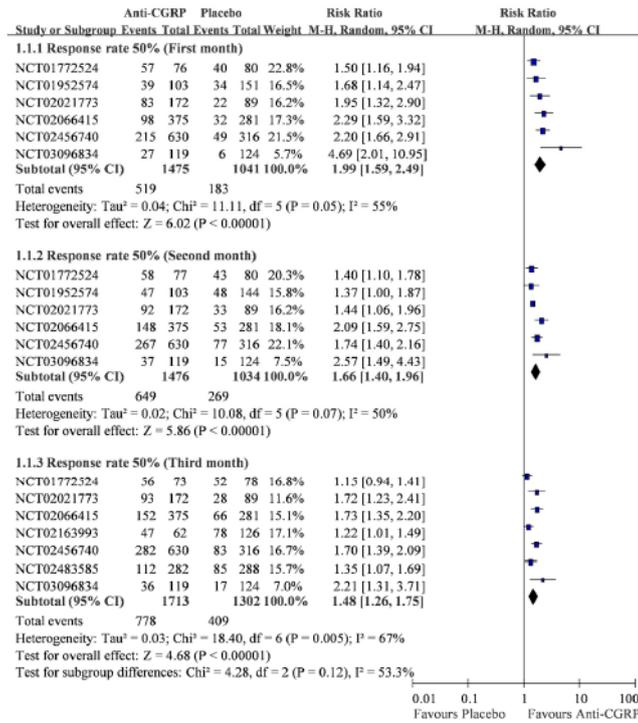


Figure 2. The 50% reduction rate of anti-CGRP and placebo.

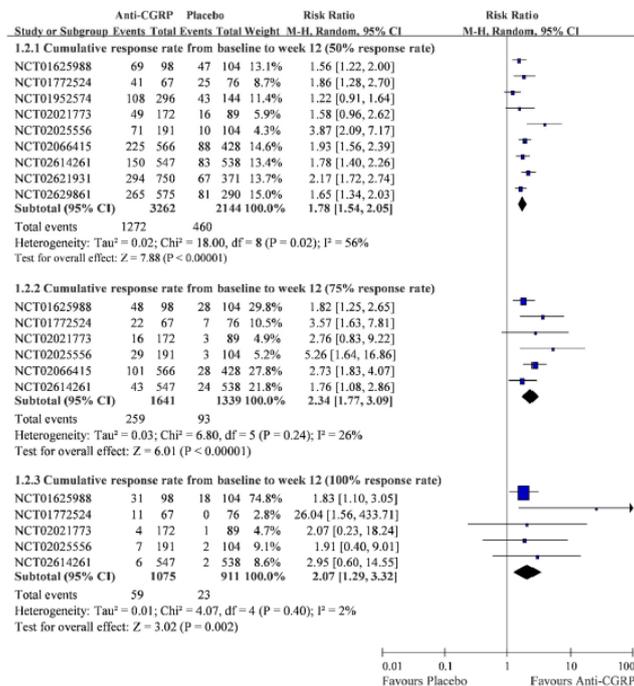


Figure 3. Cumulative response rate from the initial to the 12th month between anti-CGRP and placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we synthesized 16 trials. Our data showed that, as compared with placebo, treatment with anti-CGRP medications was associated with a significant progressive decrease of the response rate of migraine days during the three-month period. Though the heterogeneity is low in the overall three-month analysis data, the I-square is quite high (51.4%), reflecting the

differences between months and types of anti-CGRP medications. According to the Figure 2, the efficacy of medications decreased through time, showing a slightly descending trend. Moreover, there was an individual difference in each four types of the anti-CGRP medications. Among them, Frenametzumab had the least efficacy. In other words, anti-CGRP medications showed effective results in treating migraine, but the efficacy may be dependent on the time and types of medications used.

First, this meta-analysis cannot distinguish the effects from different dosages because the dosages among different types of anti-CGRP treatments cannot be converted easily. Dosage effects was also a limitation in the previous syntheses. Therefore, further studies should investigate dosage effects among different type of anti-CGRP treatments. Secondly, this meta-analysis did not synthesize the monthly migraine days, reduction of migraine days, monthly headache days, or reduction of headache days. This limitation may result in a lack of intuitive information (mean difference), but using the response rate can keep results unaffected by an extreme value. Moreover, response rates presenting the percentage of reduction in migraine days could be an index of the improvement. Thirdly, few evidences reported a 75% or 100% response rate each month. Thus, this meta-analysis cannot give a clear picture about how the anti-CGRP reaches a 75% or 100% response rate of migraine monthly. However, this study still proved an overview showing that the anti-CGRP is a highly effective treatment for migraine according to the cumulative 75% and 100% response rate.

Kommentare zum Review

- Folgende Studien (n = 11) wurden auch in das SR von Deng H et al, 2020 [2] eingeschlossen:
 - NCT01625988 (Dodick et al., 2014a)
 - NCT01772524 (Dodick et al., 2014b)
 - NCT01952574 (Sun et al., 2016)
 - NCT02025556 (Bigal et al., 2015)
 - NCT02163993 (Skljarevski et al., 2017)
 - NCT02456740 (Goadsby et al., 2017)
 - NCT02483585 (Dodick et al., 2017)
 - NCT02614183 (Stauffer et al., 2018)
 - NCT02614196 (Skljarevski et al., 2018)
 - NCT02629861 (Dodick et al., 2018)
 - NCT03096834 (Reuter et al., 2018)
- Siehe das Kommentar (zum Review) bezüglich unterschiedlicher Risk of Bias-Assessments zur Darstellung von Deng H et al, 2020 [2] innerhalb der Evidenzsynopse.

Stubberud A et al., 2019 [17].

Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis

Zielsetzung

The primary aims of this meta-analysis are: (1) to retrieve and describe the scientific quality of randomized controlled trials (RCTs) investigating flunarizine as migraine prophylaxis; and (2) to assess the pooled evidence of effectiveness, tolerability, and safety in these trials.

Methodik

Population:

- Included studies were not required to have strictly applied the International Headache Society diagnostic criteria [24, 25] as long as the migraine diagnoses were based on their list of distinctive features, such as nausea/vomiting, severe pain, pulsating pain, unilaterality, photophobia/phonophobia, or aura. Trials combining migraine and other headache types were excluded.

Intervention:

- flunarizine

Komparator:

- placebo or other pharmacological and nonpharmacological treatments with proven efficacy

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt
 - mean reduction in migraine frequency
- Sekundäre Endpunkte
 - proportion of responders
 - ($\geq 50\%$ reduction in migraine frequency)
 - intensity and duration of migraine headache
 - doses of acute medication
 - disability
 - quality of life
 - AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and CENTRAL
- database search updated to November 13, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 25

Charakteristika der Population:

Author(s)	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Allais et al. ²	Prospective, open RCT.	Migraine without aura diagnosis according to IHS criteria. 160 participants; 150 completers; mean age 37.8 years; 160 females.	Flunarizine 10 mg/day vs acupuncture.	1, 3, 5, and 8.
Bordini et al. ⁸	Prospective, double-blind RCT.	Migraine diagnosis according to IHS criteria. 45 participants; 38 completers; mean age 31.2 years; 41 females and 4 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 60 mg/day vs flunarizine + propranolol 10 mg/day + 60 mg/day.	1 and 8.
Cerbo et al. ¹⁰	Prospective, double-blind RCT.	Characteristic migraine symptoms. 30 participants; 27 completers; age range 23 to 54 years; 14 females and 16 males.	Flunarizine 15 mg/day vs pizotifen 1.5 mg/day.	8.
Diamond and Freitag ¹³	Prospective, double-blind RCT.	Two-year migraine history. 143 participants; 101 completers; mean age 35 years; 75 females and 26 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1.
Diener et al. ¹⁵	Prospective, double-blind RCT.	Inclusion criteria: migraine as defined by IHS. 810 participants; 783 included in intention to treat analysis; median age 37 years; 658 females and 150 males.	Flunarizine 5 mg/day vs flunarizine 10 mg/day vs propranolol 160 mg/day.	1, 2, 4, 5, and 8.
Frenken and Nuijten ²⁰	Prospective, double-blind RCT.	Common or classic migraine as defined by IHS. 35 participants; 35 completers; age range 20 to 51 years; 29 females and 6 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1, 2, and 8.
Gawel et al. ²²	Prospective, double-blind RCT.	Migraine headache as defined by the World Federation of Neurology Research Group. 94 participants; 89 completers; mean age 35.7 years; 85 females and 9 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 160 mg/day.	1, 3, 4, and 8.
Louis ²⁶	Prospective, double-blind RCT.	Classic or common migraine with throbbing or pulsating attacks. 58 participants; 58 completers; mean age 29 years; 29 females and 29 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1, 2, and 8.
Louis and Spierings ³⁶	Prospective, double-blind RCT.	Classic or common migraine diagnosed according to IHS criteria. 75 participants; 72 completers; mean age 37 years; 40 females and 32 males.	Flunarizine 10 mg/day vs pizotifen 2 to 3 mg/day.	1 and 8.
Ludin ³⁷	Prospective, double-blind RCT.	Headache attacks with characteristic features of migraine. 71 participants; 48 completers; mean age 34.3 years; 51 females and 20 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day.	1, 2, 3, 4, 5, and 8.
Luo et al. ³⁸	Prospective, open RCT.	Migraine diagnosis according to IHS criteria. 150 participants; 126 completers; mean age 43 years; 90 females and 36 males.	Flunarizine 5 mg/day vs topiramate 25 to 100 mg/day vs flunarizine + topiramate 5 mg/day + 25 to 100 mg/day.	1 and 8.
Lutschg and Vassella ³⁹	Prospective, double-blind RCT.	Children with classic or common migraine with characteristic migraine symptoms. 33 participants; 32 completers; mean age 10.5 years; 17 females and 16 males.	Flunarizine 5 to 10 mg/day vs propranolol 30 to 120 mg/day.	1 and 8.



Table 1 (continued)

Mentenopoulos et al. ⁴²	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 30 participants; 15 completers; median age 44 years; 16 females and 4 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo 2 and 8.
Mitsikostas and Polychronidis ⁴³	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 44 participants; 41 completers; mean age 36.1 years; 31 females and 13 males. Flunarizine 10 mg/day vs sodium valproate 1000 mg/day. 2 and 8.
Pini et al. ⁴⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Diagnosis of classic or common migraine. 20 participants; 29 completers; mean age 39.5 years; 24 females and 5 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo. 1.
Rasool et al. ⁴⁷	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 35 participants; 32 completers; median age 38 years; 25 females and 10 males. Flunarizine 10 mg/day vs pizotifen 2.19 mg/day. 1 and 8.
Shimell et al. ⁵¹	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 58 participants; 49 completers; mean 34.5 years; 40 females and 17 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 180 mg/day. 1 and 8.
Sorge and Marano ⁵³	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Children with migraine diagnosed according to the Valquist criteria. 48 participants; 42 completers; mean age 10.6 years; 27 females and 21 males. Flunarizine 5 mg/day vs placebo. 1, 4, and 8.
Sorge et al. ⁵⁴	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind cross-over trial. Children with migraine diagnosed according to the Valquist criteria. 70 participants; 63 completers; mean age 10.6 years; 36 females and 34 males. Flunarizine 5 mg/day vs placebo. 1, 4, and 8.
Soyka and Oestreich ⁵⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Classic or common migraine with characteristic features. 87 participants; 69 completers; mean age 42.5 years; 51 females and 18 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1, 4, and 8.
Soyka and Oestreich ⁵⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Classic or common migraine with characteristic features. 434 participants; 336 completers; mean age 42 years; 265 females and 61 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1, 4, and 8.
Sørensen et al. ⁵⁸	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind cross-over trial. Migraine diagnosis according to IHS criteria, modified by Olesen et al. 29 participants; 27 completers; median age 40 years; 23 females and 6 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo. 1.
Sørensen ⁵²	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 149 participants; 127 completers; median age 42 years; 118 females and 31 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1 and 8.
Vijayalakshmi et al. ⁶⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, open RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 60 participants. Flunarizine 20 mg/day vs acupuncture. 6.
Wang et al. ⁶⁶	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective single-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 140 participants; 120 completers; mean age 39.5 years; 119 females and 21 males. Flunarizine 10 mg/day vs acupuncture. 1, 3, 5, 6, and 8.

1 – migraine frequency; 2 – responders to treatment; 3 – migraine intensity; 4 – headache duration; 5 – drug consumption; 6 – quality of life; 7 – disability; 8 – adverse events.
IHS, International Headache Society; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- Risk of bias

Of 175 risk of bias items scored, 34.3% were deemed as low, 48.0% as unclear, and 17.7% as high (Fig. 2). At least one “high risk” score was assigned to 19 of the 25 studies (Fig. 3). A “low risk” of selection bias score was assigned to 6 studies [2, 15, 42, 47, 65, 66] providing a description of a computer-generated randomization and 2 studies [15, 66] providing a

description of appropriate allocation concealment—the remaining selection bias judgments were of “unclear risk.” “Low risk” of performance bias was assigned to 3 studies [52, 54, 66] providing an accurate description of blinding procedures, whereas 6 studies [2, 37, 38, 43, 53, 65] were deemed to have insufficient blinding of participants and personnel, and thus a “high risk” of bias. Three studies provided sufficient description of blinding of outcome assessors. [2, 37, 66] Ten studies [8, 13, 22, 38, 42, 47, 53–56] assigned a “high risk” of attrition bias because they made completers-only analyses without reporting reasons for withdrawals, or because reasons for withdrawal were associated with the outcome. Five additional studies [2, 10, 36, 43, 58] provided completers-only analyses with limited attrition, or the reported reasons for attrition were not associated with the outcome - these bias categories were rated as “unclear risk.” Furthermore, 12 of the studies were assigned a “high risk” of selective reporting. Finally, 2 studies were assigned a “high risk” of other bias - one for only including women and [2] the other for only including previous responders to migraine prophylactics. [13]



Figure 2. Distribution of risk of bias assessments, presented as percentages across all included studies.

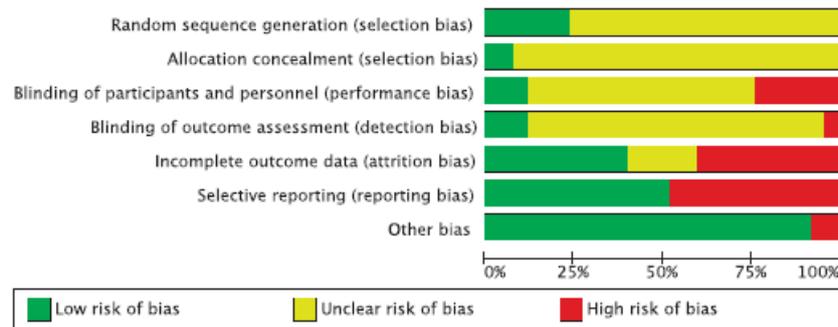


Figure 3. Judgment for each risk of bias item for each included study.

Studienergebnisse:

• 3.4.1. Flunarizine vs placebo

Flunarizine was superior to placebo in reducing migraine frequency after 3 months of active treatment (MD -0.44; 95% CI -0.61 to -0.26; Fig. 4) in the pooled analysis of 5 studies (249 participants [13, 20, 35, 45, 58]). A sensitivity analysis ignoring trials with imputed data [20, 58] produced a similar estimate (MD -0.43; 95% CI -0.60 to -0.25). Flunarizine also showed higher responder proportion than placebo (OR 8.86; 95% CI 3.57-22.0; Fig. 5) in the pooled analysis of 3 studies (113 participants [20, 35, 42]). The number needed to treat to benefit was 3 (95% CI 2-4), based on an assumed control risk of 0.28 calculated from the baseline migraine frequency of the control groups.

• 3.4.2. Flunarizine direct dose comparisons

A single study (524 participants [15]) comparing 5-mg vs 10-mg doses of flunarizine revealed no difference in effect on headache frequency after 4 months of active treatment (MD 0.20; 95% CI 0.08 to 0.48).

• 3.4.3. Flunarizine vs propranolol

No difference between 10-mg flunarizine and all doses of propranolol (60-160 mg) was observed after 4 months of active treatment (MD -0.08; 95% CI -0.34 to 0.18; Fig. 6) in the pooled analysis of 7 studies (1151 participants [8, 15, 22, 37, 51, 55, 56]). A sensitivity analysis ignoring trials with imputed data [8, 22, 51] showed a similar result (MD -0.07; 95% CI -0.33 to 0.20). Figure 6 shows the effect estimates for different doses of propranolol. A pooled analysis of 2 trials comparing responders to treatment (581 participants [15, 37]) revealed no difference between the 2 drugs (OR 1.19; 95% CI 0.86-1.64). Using an assumed control risk from the control groups in the included studies, at 0.19, the number needed to treat to benefit in favor of flunarizine was 36 (CI not defined). For secondary outcomes in flunarizine vs propranolol trials, 2 studies (135 participants [22, 37]) showed no difference in intensity of migraine attacks after 4 months of treatment (MD 0.22; 95% CI -0.12 to 0.57); 5 studies (1063 participants [15, 22, 37, 55, 56]) showed no difference in headache duration after 4 months of treatment (MD 0.60; 95% CI -1.48 to 2.69); and 2 studies (583 participants [15, 37]) demonstrated no difference in use of abortive drugs between the groups (SMD 0.07; 95% CI -0.09 to 0.23).

• 3.4.5. Flunarizine vs drugs other than propranolol or pizotifen

A single trial (127 participants [52]) comparing flunarizine with metoprolol found no difference in migraine frequency after 3 months of treatment (MD -0.10; 95% CI -0.21 to 0.01). One study (41 participants [43]) comparing flunarizine with sodium valproate found no difference between the drugs (OR 1.07; 95% CI 0.28-4.12). A third parallel design and open trial (83 participants

[38]) compared flunarizine with topiramate. At 3 months, no significant difference was found between the 2 treatments with respect to migraine frequency (MD -0.30; 95% CI -0.97 to 0.37).

• 3.4.8. Safety and tolerability

Adverse events were reported in 3 of 6 placebo-controlled trials. Flunarizine users did not have higher risk of experiencing any one or more AEs, compared with placebo (RD 0.04; 95% CI -0.08 to 0.17; Fig. 7) in the pooled analyses of these trials. [20, 35, 42] The following mild-to-moderate AEs were reported in the placebocontrolled trials: Weight gain (NNTH 6; CI not defined); daytime sedation (NNTH 8; 95% CI 4-50); stomach complaints (NNTH not defined); and dry mouth (NNTH not defined). No serious AEs were reported in any of the placebo-controlled trials and only one flunarizine-treated participant withdrew due to AEs. [58] The single study [15] comparing doses of flunarizine found that 88 of 263 (33.5%) participants in the 5-mg group experienced one or more AEs, whereas 88 of 275 (32%) participants in the 10-mg group experienced one or more AEs. None of the trials comparing flunarizine with active treatment reported any serious AEs. Six studies (1133 participants [8, 15, 22, 51, 55, 56]) of flunarizine vs propranolol found no difference in the occurrence of any AEs (RD -0.04; 95% CI 2 0.09 to 0.02). Figure 8 gives a summary of the frequency of AEs reported in more than one of the flunarizine vs propranolol trials. Two combined AE categories were created, the first including synonyms for sedation and somnolence, and the second including synonyms for fatigue and asthenia. The flunarizine vs pizotifen trials had insufficient reporting of AEs to allow for metaanalysis. Finally, 2 trials of flunarizine vs acupuncture (270 participants [2, 66]) found a higher proportion of AEs among flunarizine users (RD 0.15; 95% CI 0.07-0.23). Depression was only reported in 3 of 25 studies [2, 15, 52] - in total 2.9% (20/683) of the flunarizine users. In one of these studies, a flunarizine vs propranolol trial, [15] 7/263 of 5-mg dose flunarizine users and 2/275 of 10-mg flunarizine users experienced depression. Extrapyramidal symptoms were reported in 1 of 25 studies [52] - among 2.7% (2/74) of the flunarizine users during the run-in phase. No extrapyramidal symptoms were observed during or after flunarizine treatment in any of the included studies. The reported data on AEs in the 2 placebo-controlled trials of flunarizine in children were insufficient for meta-analysis. One of these (48 participants [53]) reported that 3 of 24 participants discontinued due to AEs, whereas the other study (70 participants [54]) reported weight gain in 14 and drowsiness in 6 of all analyzed participants.

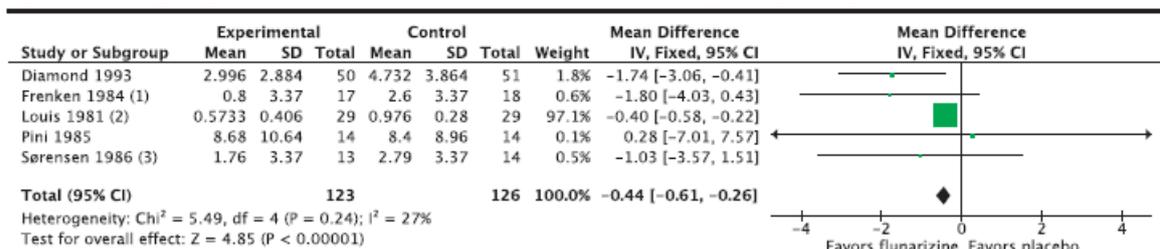


Figure 4. Forest plot of flunarizine vs placebo for migraine frequency. 95% CI, 95% confidence interval; (1), SDs imputed; (2), SD calculated from individual patient data; (3), point estimates extracted from figures; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

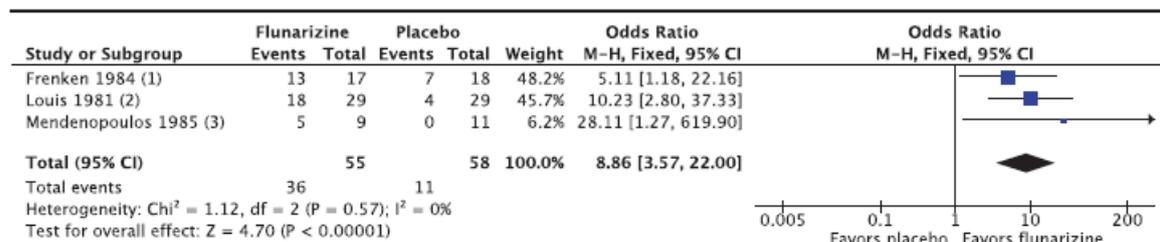


Figure 5. Forest plot of flunarizine vs placebo for responders to treatment ($\geq 50\%$ reduction in migraine frequency). 95% CI, 95% confidence interval; (1), data extracted from figures; (2), data extracted from figures; (3), data extracted from figures; M-H, Mantel-Haenszel.

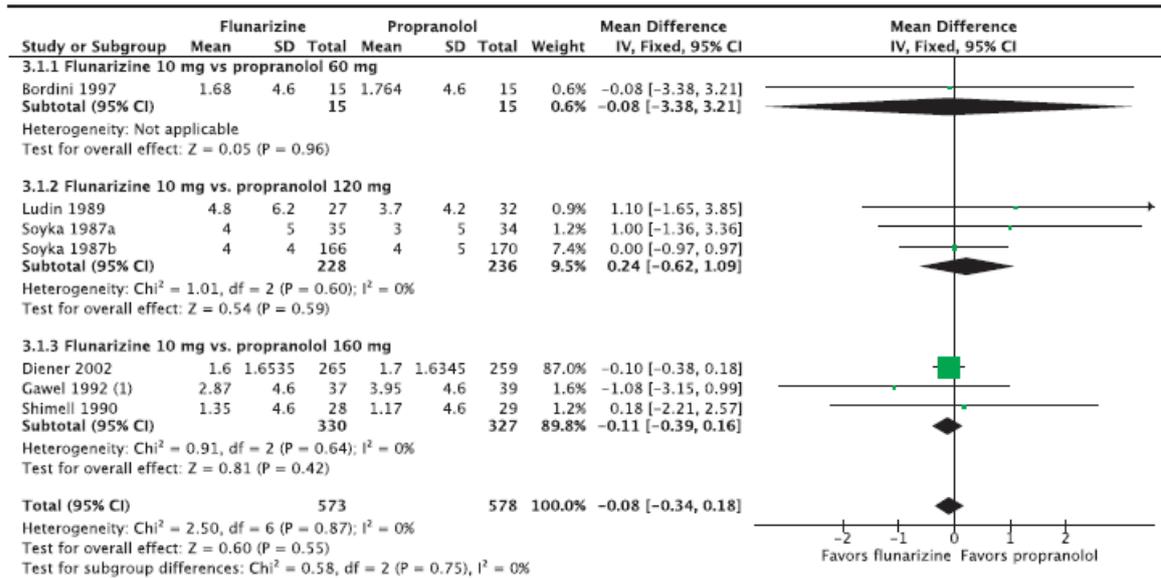


Figure 6. Forest plot of flunarizine vs propranolol for migraine frequency. 95% CI, 95% confidence interval; (1), data extracted from figures; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

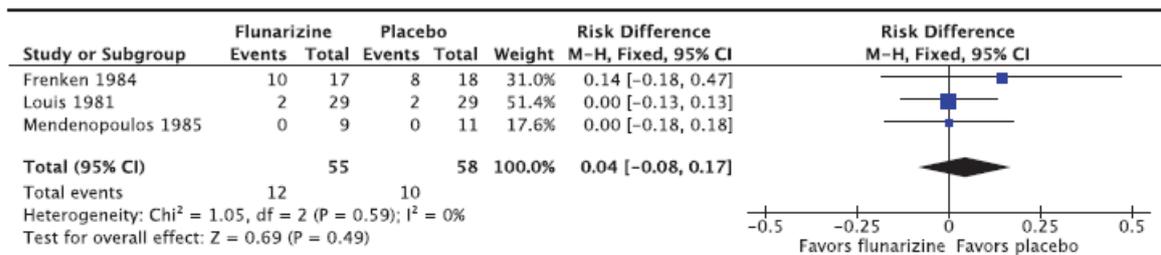


Figure 7. Forest plot of flunarizine vs placebo for adverse events. 95% CI, 95% confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

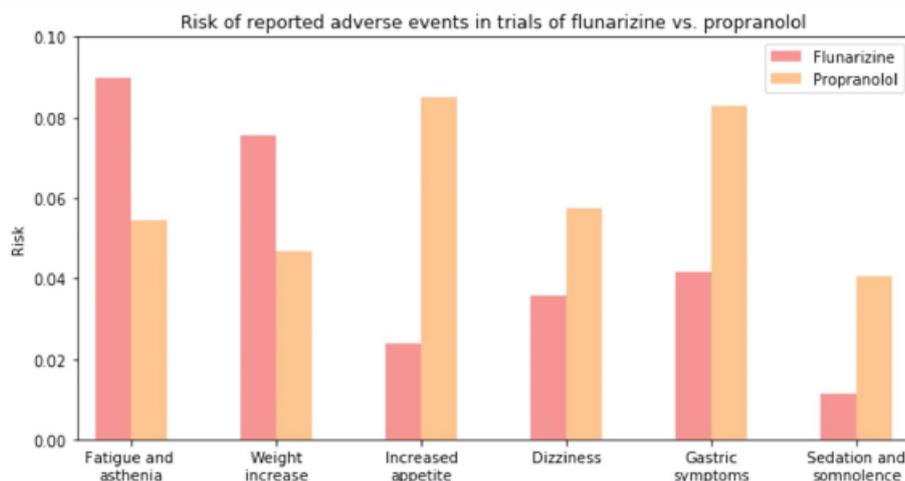


Figure 8. Distribution of adverse events reported in more than one study for trials of flunarizine vs propranolol. AEs, adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite positive findings, most of the placebo-controlled trials currently available lack sufficient power to properly assess the effect size of the intervention. In fact, several of the studies are underpowered in their sample size, and none provides sample size calculations. A power analysis reveals that a sample size of 64 participants is required in each treatment arm to identify

a significant difference given an effect size of 0.5 and a power of 0.8 at the 0.05 significance level. [27] Only one of the placebocontrolled parallel trials recruited more participants.13 Similarly, the sample sizes for most individual trials investigating flunarizine vs active comparators were far too low, for noninferiority analysis. [30] Only one study [15] provided sample size calculations, concluding with a necessary sample size of over 260 participants per arm to prove that flunarizine was at least as effective as propranolol. Consequently, this study was weighed at 87.0% in the meta-analysis for headache frequency and highlights the importance of conducting sufficiently powered studies.

A limitation of this review is the variability and incompleteness of data in the included studies. This required us to complete a series of conversions and calculations from scarce primary data to allow for pooled analysis of the eligible studies. In some studies, we also had to impute missing variance data. This is hypothesized not to introduce bias [21] but still makes the pooled estimate less certain. Nonetheless, omitting all studies with missing variance data could have yielded a biased point estimate because these studies may not be a random subset of all studies. [21] However, the sensitivity analyses indicate that the assumptions made on imputing data are valid. One should also keep in mind the limitations of the AE analyses due to heterogeneous and often incomplete reporting in many studies. For example, 2 studies [55, 56] analyzed effectiveness of data only from participants with “accepted rating sheets” but still reported AEs from all participants. If we assume all dropouts were due to ineffectiveness, there could potentially be a large mismatch between the reported effect and the number of AEs. Similar attrition bias might also have been present in several of the included studies. Current evidence indicates that 10-mg flunarizine is as effective as other well-established alternatives, such as propranolol, but with an AE profile focused on fatigue, somnolence, and weight increase. Guidelines give grade A recommendation to flunarizine as migraine prophylaxis, derived from results presented in individual and, to a large extent, old studies. This review supports this recommendation, but our conclusion is mainly based on the same sources. Methodological quality issues in the included studies—several of them involves substantial risks of bias— hamper us from concluding whether today’s limited use of flunarizine represents healthy skepticism or a neglect of a subgroup of patients in need of additional prophylactic drug options. To avoid simply putting a new timestamp on something that is outdated, new placebo-controlled RCTs meeting the latest methodological standards are required.

Kommentare zum Review

- Folgende Darstellungen innerhalb der LL wurden in der Evidenzsynopse auf Grund einer zurzeit fehlenden Zulassung der jeweiligen Intervention im AWG bzw. einer Nonkonformität mit dem AWG (3.4.7.) nicht aufgeführt:
 - 3.4.4. Flunarizine vs pizotifen
 - 3.4.6. Flunarizine vs acupuncture
 - 3.4.7. Flunarizine in children

Bruloy E et al., 2019 [1].

Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine

Zielsetzung

[...] the objective of this metaanalysis [...] was to assess the effectiveness of botulinum toxin type A injections on changes in the frequency of migraines, its impact on the quality of life, but also its safety versus placebo when injected into pericranial muscles as a preventive treatment for migraines in adults.

Methodik

Population:

- patients receiving botulinum toxin versus placebo injections into head and neck muscles as preventive treatment for migraine

Intervention:

- botulinum toxin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt
 - change in the number of headache episodes per month from baseline to month 3
- Sekundäre Endpunkte
 - Change [in the number of headache episodes per month] was also analysed from baseline to month 2 [...] together with quality of life and adverse events at month 3

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library from inception to August of 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Review Manager program to assess level of evidence and risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 17 randomized, double-blinded, and placebo-controlled trials

Charakteristika der Population:

The 17 studies included 3646 patients, of which 3143 were female (86.21 percent), 2095 had episodic migraines (57 percent), and 1551 had chronic migraines (43 percent). Most patients used a fixed-site protocol (16 of 17). The median frequency of migraine crises per month was 6.5 (range, 4.37 to 25.1). The average age of included patients was 42.8 years (range, 18 to 65 years) in studies where they were clearly defined in the inclusion criteria (14 of 17). Prophylactic treatments were allowed in 10 studies but had to have stable doses and regimens given for 1 to 3 months before the first injections and throughout the study. All of the selected studies described symptomatic treatments and the use of analgesic medications (Table 1).

Table 1. Randomized Controlled Trials on Botulinum Toxin Type A and Migraine That Were Selected for the Meta-Analysis

Source	Location	Inclusion Criteria	FS and FTP Maximum Dose	Double-Blind Whole Study	Sample (P/B)	Dropouts (%)
Silberstein, 2000	12 headache centers across the United States	EM: Subjects were eligible for this study if they had experienced an average of 2–8 moderate to severe migraines per month over the previous 3 mo	FS: 25/75	90/120	123 (P = 41, B25 = 42, B75 = 40)	1 (1)
Barrientos, 2002	1 Chilean center	EM	FS: 50	90/90	30 (P = 15, B = 15)	0 (0)
Evers, 2004	1 German center	EM: average frequency of 2–8 attacks per month in the preceding 3 mo	FS: 16/100	90/90	60 (P = 20, B16 = 20, B100 = 20)	0 (0)
Elkind, 2006	16 North American study centers	EM: Eligible patients were to have an average of 4–8 moderate to severe migraines per month that occurred with a stable frequency and severity	FS: 7.5/25/50	120/480	401 (P = 106, B7.5 = 105, B25 = 101, B50 = 106)	38 (9)
Aurora, 2007	20 North American study centers	EM: 4 moderate to severe migraine episodes but ≤15 headache days per month (confirmed by a headache diary)	FTP: 110/260	270/330	369 PNR; 203 (P = 100, B = 103) PR: 166 (P = 82, B = 84)	84 (23)
Cady 2007	1 American center	EM: Headache Impact Test (HIT)-6 score greater than 56 were eligible to participate	FS: 139	90/180	59 (P = 19, B = 40)	5 (8%)
Rejla 2007	37 study centers in nine countries	EM: 3 moderate to severe untreated or treated migraine episodes per month	FS: 75/150/225	270/330	495 PNR = 322 (P = 72, B75 = 83, B150 = 82, B225 = 85) PR = 173 (P = 46, B75 = 40, B150 = 43, B225 = 44)	80 (19)
Saper, 2007	7 North American study centers	EM: average of 4–8 moderate to severe migraine headaches per month	FS: Frontal, 10; temporal, 6; glabellar: 9; FTG, 25	90/120	232 (P = 45, B _{glabellar} = 44, B _{temporal} = 45, B _{FTG} = 49)	7 (3)
Vo, 2007	1 American center	CM: >5 times/mo	FS: 205	90/120	32 (P = 17, B = 15)	11 (35)
Freitag, 2008	1 American center	CM: 15 headache days during the prospective baseline phase	FS: 100	120/160	36 (P = 18, B = 18)	5 (12)
Petri, 2009	16 German centers	EM: 3–6 attacks per month	FS: 80/210	90/120	122 (P = 62, B80 = 29, B210 = 31)	5 (4)
Aurora, 2010	56 North American sites	CM: >15 headache days	FS: 155 ± FTP: 40	180/450	679 (P = 338, B = 341)	88 (13)
Diener, 2010	66 global sites	CM: 15 days/4 wk	FS: 155 ± FTP: 40	180/450	705 (P = 358, B = 347)	60 (9)
Chankrachang, 2011	6 centers in Thailand	EM: an average of 2–8 migraine attacks per month over the 3 mo before a screening period	FS: 120/240	90/120	128 (P = 42, B120 = 43, B240 = 43)	9 (7)
Sandrini, 2011	Italian centers	CM: >15 headache days every 4 wk in the past 3 mo	FS: 100	90/210	68 (P = 35, B = 33)	12 (17.7)
Hollanda, 2014	1 Brazilian center	CM	FS: 96	90/90	38 (P = 18, B = 20)	0 (0)
Hou, 2015	1 Chinese center	EM and CM: (35.3% chronic migraine)	FS: 25	120/120	60 (P = 19, B = 41)	0 (0)

EM, episodic migraines; CM, chronic migraines; P, placebo group; B, botulinum toxin type A group; FS, fixed site; FTP, follow the pain; FTG, all three areas (frontal, temporal, and glabellar).

Qualität der Studien:

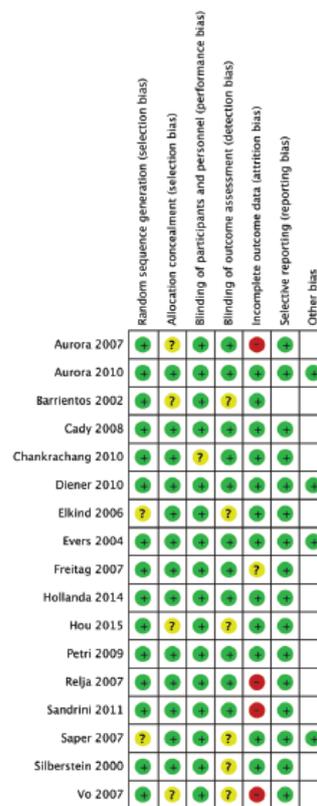


Fig. 2. Risk of bias summary of the studies included, using the Review Manager program: judgments for each risk-of-bias item for each included study.

Studienergebnisse:

- Changes in headache episodes per month between baseline and month 3

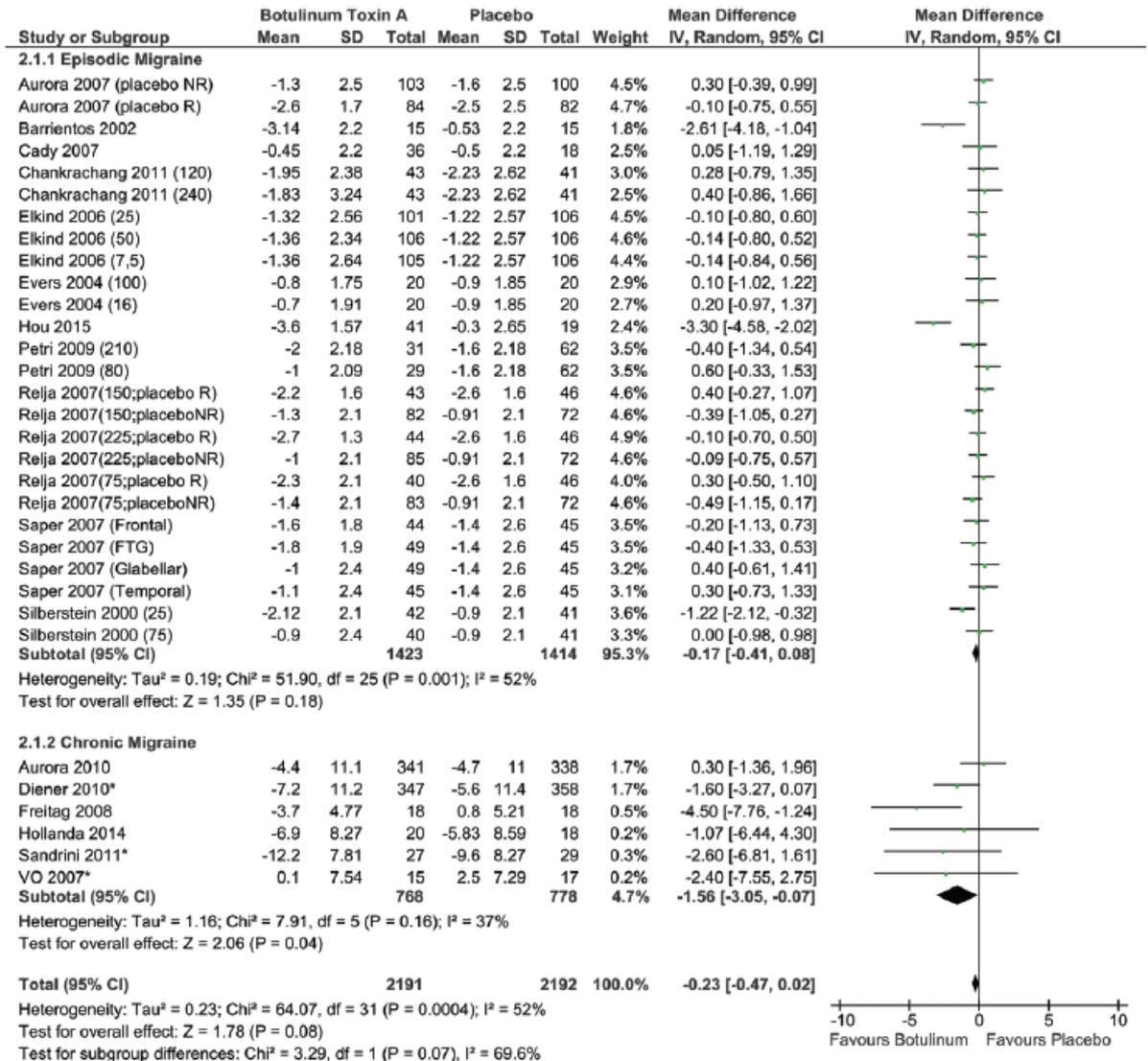


Fig. 3. Forest plot of changes in headache episodes per month between baseline and month 3. *Studies using changes in numbers of headache days per month were also included in the meta-analysis to decrease heterogeneity. *IV*, inverse variance; *NR*, nonresponders; *R*, responders.

- Changes in headache episodes per month between baseline and month 2

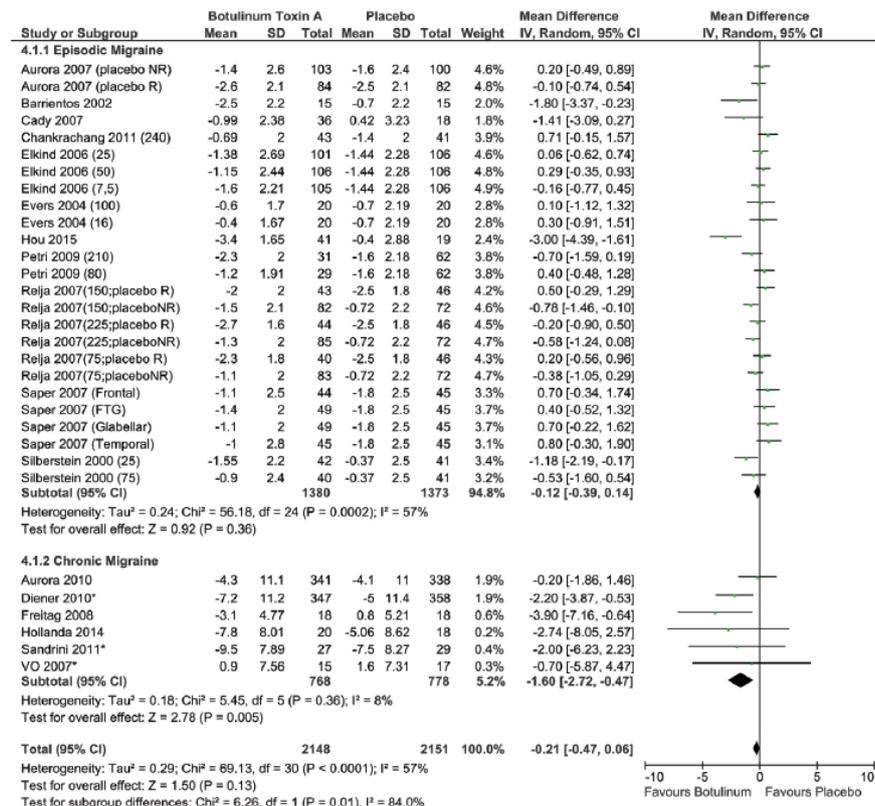


Fig. 4. Forest plot of changes in numbers of headache days per month between baseline and month 2. *Studies that used changes in numbers of headache days per month were included in the meta-analysis to decrease heterogeneity. IV, inverse variance; NR, nonresponders; R, responders

- Quality of life at 3 months

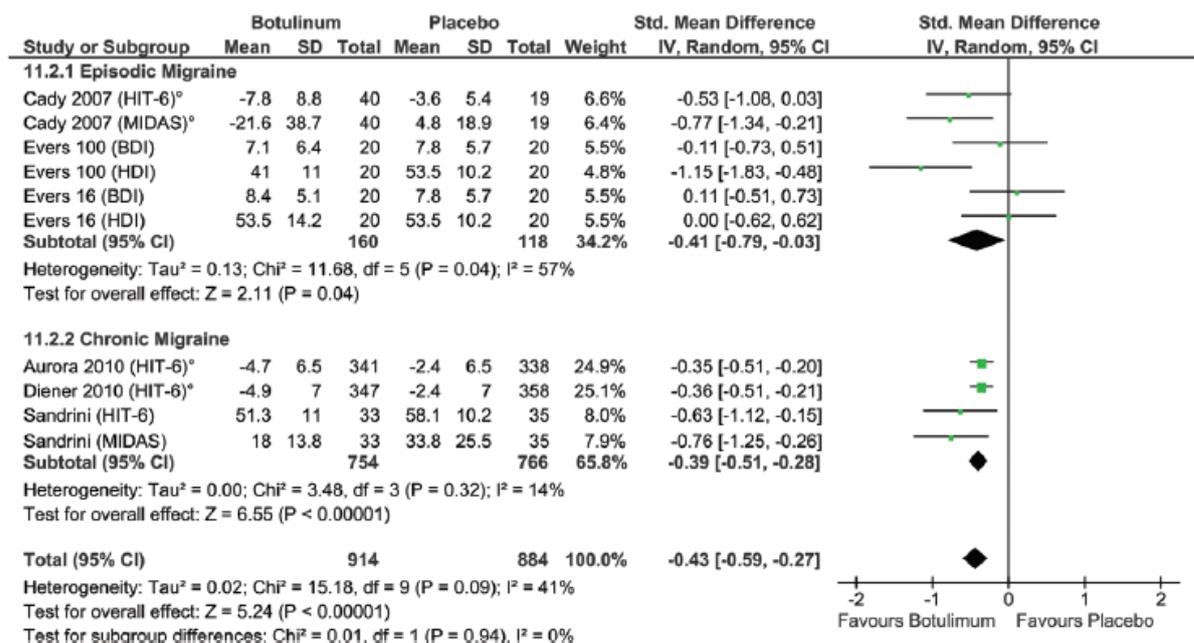


Fig. 5. Forest plot of quality of life at 3 months. Higher scores indicate a lower quality of life. Std, standardized; IV, inverse variance; HIT-6, Headache Impact Test; MIDAS, Migraine Disability Assessment; BDI, Beck Depression Inventory-II; HDI, Headache Disability Inventory. ^oStudies that used changes in quality of life from baseline to 3 months were included in the meta-analysis to decrease heterogeneity.

- Adverse Events at 3 months

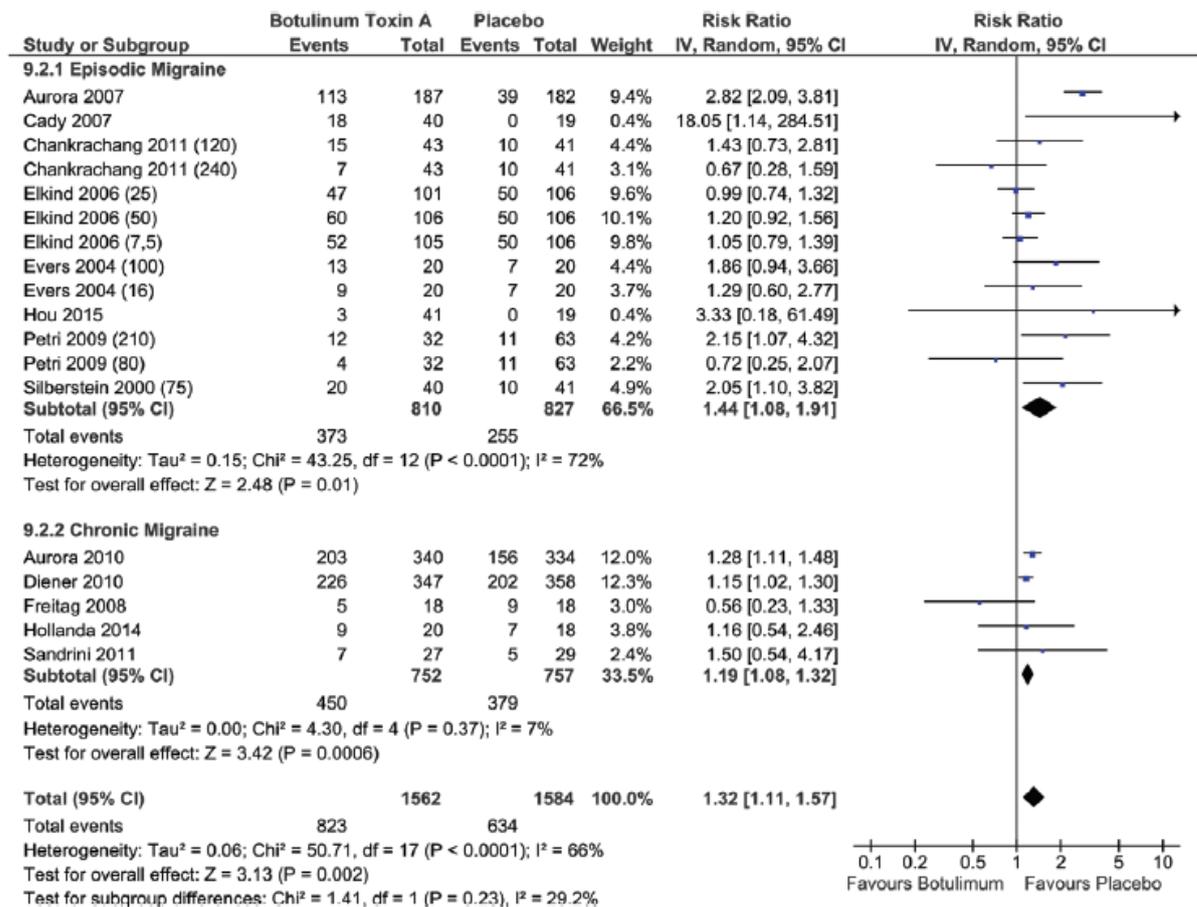


Fig. 6. Forest plot of adverse events at 3 months. IV, inverse variance.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This lack of significance, particularly for episodic migraines, could be explained by a high response rate to placebo, which is often encountered in trials that explore pain disorders such as migraine. [41, 42] A recent study by et al. reported that placebo response ranged from 14 to 50 percent in clinical trials that analyzed preventive migraine treatments. [43] The placebo effect is also closely dependent on the desire to take part in a botulinum toxin type A trial versus placebo. In this setting, the cosmetic benefits of injecting botulinum toxin and its associated low-risk side effects compare favorably with other prophylactic migraine medications, thus increasing patients' willingness to enter such studies and inflating the placebo effect. Indeed, open-label studies emphasize a greater favorable association between botulinum toxin type A and migraines. The statistical tendency of botulinum toxin to reduce the frequency of episodic migraines needs to be assessed further in double-blind, placebo controlled, randomized trials. Nonetheless, the cosmetic use of botulinum toxin type A may have reduced efficacy in botulinum groups. The occurrence of muscular paralysis, mainly in the frontalis, procerus, and corrugators, can reveal - both to the blinded patient and to the investigator - which treatment they are receiving. This can thus increase the placebo effect and reduce the response to botulinum toxin type A. According to Solomon, [44] the loss of treatment blinding was highlighted in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials that evaluated how many patients guessed which treatment they had received. Mathew et al. [45] reported that 85.1 percent of patients had

correctly identified they were receiving botulinum toxin. This clearly shows the importance of blindness in randomized, double-blinded, placebo-controlled trials that evaluate the prophylactic effects of botulinum toxin. However, our study has some limitations. First, despite our attempts to contact the authors, we were unable to obtain all patient-level data and had to work using aggregate data; nevertheless, this may have avoided discrepancies between the studies included (particularly for episodic migraines, where statistical heterogeneity was significant). Second, outcomes were various, such as the clustering of migraine frequency when presented as migraine-days per month and number of crises per month. However, the data between groups were clinically similar, and our inclusion of data from all of the trials in the analyses reduced statistical heterogeneity. Finally, we did not include controlled trials examining other prophylactic oral medications in our meta-analysis. Other studies have compared botulinum toxin injections to various prophylactic oral medications, such as topiramate, [14] amitriptyline, [13] valproate, [50] and methylprednisolone. [51] These studies do not demonstrate any superiority of other oral treatments over botulinum toxin.

3.4 Leitlinien

Sacco S et al., 2019 [15].

European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Siehe auch: Sacco S et al., 2019 [14] Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Zielsetzung

The European Headache Federation (EHF) initiated this project to provide clinical guidance on the use of the CGRP mAbs. The aim of this guideline is to provide evidence-based and expert-based guidance to clinicians for the management of episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) with CGRP mAbs.

Methodik

„Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger LL-Evidenz, die Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab diskutiert, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - trifft nicht zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt - trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- An initial literature search included all papers indexed on PubMed and Scopus, from inception to April 2, 2018. The systematic literature search was repeated at the end of the consensus procedure to include all relevant papers published until November 2018.

LoE

- GRADE system and Summary of findings tables

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

- Strength (strong or weak) and direction (for or against) of recommendation were determined on basis of balance between desirable and undesirable effects, quality of evidence, values and preferences and costs [18]. If GRADE was not applicable, an ungraded good practice statement based on experts' opinions was given, according to the available level of evidence.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Eine Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt bzw. entsprechen Empfehlungen die Expertenmeinungen, da es sich um einen „Consensus Article from experts in the topic“ handelt.
- Es fehlen relevante deskriptive Autorenangaben. Verfügbare Angaben lassen auf einen homogenen wissenschaftlichen Hintergrund der Autoren und Autorinnen schließen. Patientenvertreter scheinen nicht an der LL-Entstehung beteiligt gewesen zu sein.
- Es fehlen Details zum Konsentieren von unterschiedlichen Expertenmeinungen. Ein externes Begutachtungsverfahren wird nicht deutlich.
- In die LL aufgenommene Studien werden überwiegend auch von Deng H et al., 2020 [2] und Huang I et al., 2019 [9] referenziert (s. o.).

Ergebnisse

Risk of Bias

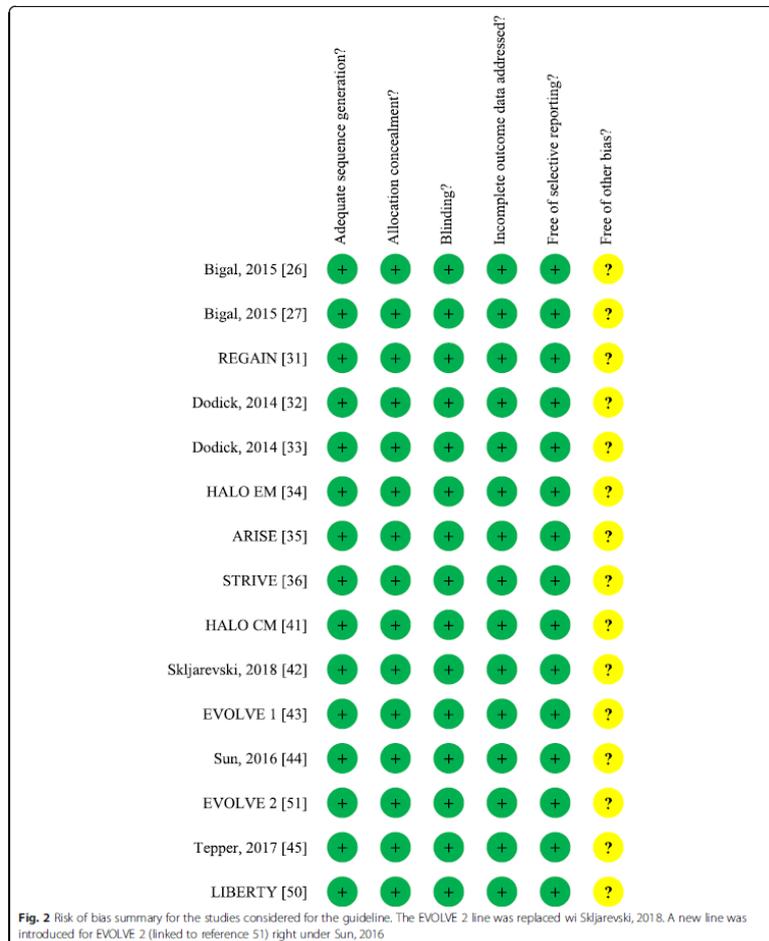


Table 3 Certainty in the assessment of efficacy outcomes for anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for prevention in episodic migraine

	Certainty assessment							Certainty
	Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Eptinezumab								
1000 mg quarterly ev	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	⊕⊕○○ LOW
Erenumab								
70 monthly sc (except functional improvement)	3	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
70 monthly sc (functional improvement)	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
140 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Fremanezumab								
225 monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
675 quarterly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Galcanezumab								
240 mg ld + 120 mg monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
240 mg monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH

sc: subcutaneous; ev: endovenous; RCT: randomized controlled trial. ^aInconsistency because of lack of replication; ^bImprecision because of exploratory study. The inconsistency for the Galcanezumab study was changed from serious to not serious, and the certainty from medium to high

Table 4 Certainty in the assessment of efficacy outcomes for anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for prevention in chronic migraine

	Certainty assessment							Certainty
	Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Erenumab								
70 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
140 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Fremanezumab								
675 quarterly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
675 ld + 225 quarterly sc (except functional improvement)	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
675 ld + 225 quarterly sc (functional improvement)	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Galcanezumab								
240 mg ld + 120 mg monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
240 mg monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM

^aInconsistency because of lack of replication
sc subcutaneous, ld loading dose, RCT randomized controlled trial

Empfehlungen

Table 5 Recommendations on the use of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for the prevention of episodic and chronic migraine

Setting	Drug	Recommendation	Quality of evidence	Strength of the recommendation
Migraine prevention in patients with episodic migraine	Eptinezumab 1000 mg quarterly	Suggested	⊕⊕○○ LOW	↑? Weak
	Erenumab 70 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Erenumab 140 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 225 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg quarterly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg loading dose + 120 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
Migraine prevention in patients with chronic migraine	Erenumab 70 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Erenumab 140 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg quarterly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg loading dose + 225 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg loading dose + 120 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong

Symbols depict the strength of the recommendation according to the GRADE system. The quality of evidence for the Galcanezumab study was changed from medium to high



Table 19 Recommendations about the use of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies in subjects with migraine

Clinical question	Recommendation	Strength of the recommendation
1. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be offered to patients with migraine?	In patients with episodic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab	Experts' opinion
2. How should other preventive treatments be managed when using anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, before starting erenumab, galcanezumab or fremanezumab we suggest to stop oral preventive drugs unless the patient had a previous history of chronic migraine before prevention; in this case, we suggest to add the anti-CGRP monoclonal antibody to the ongoing treatment and to re-assess the need of treatment withdrawal In patients with chronic migraine who are on treatment with any oral drug with inadequate treatment response we suggest to add erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and to consider later withdrawal of the oral drug In patients with chronic migraine who are on treatment with onabotulinumtoxinA with inadequate treatment response we suggest to stop onabotulinumtoxinA before initiation of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who are on treatment with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and who may benefit from additional prevention we suggest to add oral preventive drugs	Experts' opinion
3. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be stopped in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments In patients with chronic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments	Experts' opinion
4. Should medication overuse be treated before offering treatment anti-CGRP monoclonal antibodies to patients with chronic migraine?	In patients with chronic migraine and medication overuse, we suggest to use erenumab, fremanezumab, and galcanezumab before or after withdrawal of acute medications	Experts' opinion
5. In which patients anti-CGRP monoclonal antibodies are not to be used?	In patients with migraine, we suggest to avoid anti-CGRP monoclonal antibodies in pregnant or nursing women, in individuals with alcohol or drug abuse, cardio and cerebrovascular diseases, and with severe mental disorders	Experts' opinion
6. Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?	In patients with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies, we suggest not to test binding and/or neutralizing antibodies in daily clinical practice; we suggest to further study the possible implications of binding and/or neutralizing antibodies	Experts' opinion

PICO question 1: In patients with EM, is preventive treatment with CGRP mAbs as compared to placebo, effective and safe?

Population: patients with EM

Intervention: any preventive CGRP mAb

Comparison: placebo

Outcome: reduction in days of migraine or headache, reduction in the use of acute attack medication, improvement in function, responder ratio (patients with > 50% reduction in migraine or headache days), serious adverse events (SAEs), mortality (grade of importance: critical)

Clinical Guidance

Available studies indicated that erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are effective for prevention in patients with EM. They reduce the number of headache or migraine days, reduce the number of days using acute medications, improve disability. Evidence for erenumab, fremanezumab, and galcanezumab is based on phase II and III RCTs. For eptinezumab benefits are not entirely clear and improvement was significant only in the reduction of medications used for acute attacks; additionally, evidence is based on an exploratory phase II RCT. Eptinezumab is administered via intravenous injection while

erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are administered via subcutaneous injections. Ease of use represents a potential advantage as CGRP mAbs offer the convenience and adherence benefits of monthly or quarterly dosing allowing avoidance of the daily pill burden. Treatment effect was evident after the first injection and patients continued to improve within the fifth month of treatment [42, 43, 51]. The quick onset of action is a potential advantage of CGRP mAbs as compared to conventional treatments. Reduction in migraine days with CGRP mAbs were only modest and ranged from 1 to 2 when compared to placebo. However, the absolute effect of treatment was larger considering also the placebo effect. Perhaps, more clinically significant is the at least 50% responder rate, which was consistently increased with treatment in a clinically meaningful way. A proportion of patients may have a 100% response rate to CGRP mAbs [37, 39]. The open-label extension of the phase II RCT of erenumab reported low discontinuation rates [24] which is in contrast to current migraine prophylactics that are associated with high discontinuation rates [8, 52, 53]. Post-hoc analyses of the RCTs indicated that treatment with fremanezumab is associated with improved normal function performance on headache free days [46] and that treatment with galcanezumab is associated with overall functional improvement [23]. At the moment, it cannot be determined whether unique patient populations will have a response to a specific drug. Data from RCTs indicated that the CGRP mAbs are safe. No relevant SAEs were registered. One death occurred in the phase III RCT on fremanezumab [34] and one death occurred in the open label extension trial on erenumab [24]. Both deaths were considered unrelated to the study drugs. However, it should be noted that further data from the real-life setting are needed to support safety and to provide information on the long-term use.

PICO question 2: In patients with CM, is preventive treatment with CGRP mAbs as compared to placebo, effective and safe?

Population: patients with CM

Intervention: any CGRP mAb

Comparison: placebo

Outcome: reduction in days of migraine or headache, reduction in the use of acute attack medication, Improvement in function, responder ratio (patients with > 50% reduction in migraine or headache days), serious adverse events, mortality (grade of importance: critical)

Clinical guidance

Available studies indicate that erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are effective for prevention in patients with CM. They reduce the number of headache days, reduce the number of days using acute medications, improve disability, and are safe. For erenumab evidence is based on a phase II RCT which however was not a dose finding exploratory study but a RCT to assess safety and efficacy. For fremanezumab evidence is based also on phase II and on a phase III RCT while for galcanezumab it is based on a phase III RCT. Studies included patients with a long history of disease and those who had previously failed two or more preventive medications. The trials did not include patients with more refractory disease such as those who had not had a response to two clusters of preventive medications.

Clinical question 1: When should treatment with CGRP mAbs be offered to patients with migraine?

In EM, CGRP mAbs were evaluated both in patients with and without previous drug failure. So far, in most of the available phase II and phase III RCTs, participants with previous failure of as few as 2 preventive medication classes for migraine were excluded. This implies that efficacy can be different for patients with severe, treatment-resistant migraine. Only in the LIBERTY study on erenumab 140 mg monthly patients treated unsuccessfully with between two and four preventive treatments were included. The study confirmed effectiveness of erenumab in this subgroup of patients. However, no results were provided for patients stratified according to previous preventive failure versus non tolerability. In CM, erenumab, fremanezumab, and galcanezumab were evaluated both in patients with and without previous drug failure. Data on erenumab indicated that the drug is effective even in patients with failure to previous drugs. Patients who had previous use of onabotulinumtoxinA were included in RCTs but no information referring to previous efficacy of onabotulinumtoxinA and response to study treatment is available. Erenumab, fremanezumab, and galcanezumab were not evaluated in patients with CM refractory to current available medical treatments. However, due to the poor quality of life of patients with refractory CM it is reasonable to treat them in daily clinical practice with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab. Post-marketing studies are needed to provide information about efficacy of CGRP mAbs in refractory CM. [...] Efficacy, safety, good tolerability profile and ease of use may represent advantages of CGRP mAbs drugs which may lead patients to prefer those drugs as first-line options. Rather than only efficacy, CGRP mAbs have advantages referring to side effects and treatment administration. Poor response in patients with migraine may also be attributed to lack of compliance to available medical treatments because of the need of taking multiple doses of the drugs or side effects. CGRP mAbs may represent suitable options for patients who have contraindications to other preventive treatments because of comorbidities or side effects and in patients who have poor compliance to other treatments where strategies to improve compliance have failed. At the moment, limiting prescription to patients with prior drug failure may represent a reasonable option until pharmacoconomics studies will provide more data. It is important to point out that patients with multiple drug failures were mostly excluded by RCTs. It is important to note that early treatment of patients with high frequency EM may prevent CM with important impact on individuals and society. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 2: How should other preventive treatments be managed when using CGRP mAbs in patients with migraine?

We have scarce information on how to manage other oral preventive treatments in association with anti-CGRP mAb in patients with migraine. No interaction is supposed by CGRP mAbs and available preventive treatments. Data on erenumab and fremanezumab suggest that the two drugs are beneficial also when added to ongoing oral preventive treatment. Combined use of other prophylactics and CGRP mAbs may be considered in patients with insufficient response to a single type prophylactics. If patients are on preventive drugs that do have some but not sufficient effect, anti-CGRP antibodies can be added because no interaction is expected. When a possible efficacy of anti-CGRP mAb is established in a given patient it should be discussed with the patient whether withdrawal from the oral prophylactic drug should be tried. In patients with CM, it is reasonable not to stop current ongoing migraine preventive drugs in patients before initiating the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab in order to avoid possible rebound effects. Withdrawal of other preventive drugs may be done later in patients showing favorable clinical response after starting anti-CGRP mAb. A further point is to clarify, in patients with CM who had favorable response to anti-CGRP mAb but who may continue to experience a significant burden of migraine attacks if adding-on any preventive strategy may further improve attacks frequency, attacks severity, use of preventive drugs and quality of life. At the moment, no such information is available but it is reasonable to allow the use of additional preventive drugs where prevention with anti-CGRP mAb is still considered not optimal. No information on current use of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab with onabotulinumtoxinA is available and this association is not supported at the moment. For those patients who are on botulinum toxin and who show an inadequate response, withdrawal of onabotulinumtoxinA with start of the anti-CGRP mAb may be considered. While in the trials there were time restriction referring to onabotulinumtoxinA withdrawal and start of the anti-CGRP mAb, they represented procedures to avoid confounders and are not reasonable in daily clinical practice. At the moment, we do not know whether it is reasonable to consider combining onabotulinumtoxinA with anti-CGRP mAb in patients who have a suboptimal response to each of those drugs. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 3: When should treatment with CGRP mAbs be stopped in patient with migraine?

Clinical guidance

As a general rule, treatment can be stopped if migraine is considered too infrequent to justify preventive treatment or if treatment is considered not effective. Data from the available trials suggest that the effective reduction of monthly headache or migraine days due to treatment with CGRP mAbs may be observed very early, after less than one month from the first dose. Data from RCTs suggest that patients may have additional benefits with continuation of treatment and that some patients who have worsening with treatment or who are considered non-responders may have improvement with continuation of treatment. For those reason it is reasonable not to stop treatment before 3 months even in the absence of a clinical response. Further studies are needed to better assess whether some patients might have even a more delayed response to CGRP mAbs, and to provide information about the durability of the response to treatment with CGRP mAbs. Further data are also needed to clarify whether the response may be sustained even after withdrawal of the CGRP mAbs. For the moment it is reasonable to manage the duration of treatment with CGRP mAbs not differently to other available preventive strategies and to continue it for at least 6–12 in patients who have beneficial effects with those drugs. Factors contributing to response/nonresponse have yet to be elucidated and clinical judgment should be exercised when deciding whether to discontinue treatment. Tachyphylaxis of preventive treatments for migraine is a frequent problem in the clinical setting. A post-hoc analysis of patients treated with fremanezumab in the phase II study supported a sustained efficacy, over the 3-month trial period, in a substantial percentage of those who show an initial response [37]. One-year interim analysis of a phase II study of erenumab 70 mg suggest that benefits persist over time [24]. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 4: Should medication overuse be treated before offering treatment CGRP mAbs to patients with CM?

Clinical guidance

We have no direct data about the impact of MOH on the treatment of CM with CGRP mAbs. However, the available RCTs of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab all enrolled consistent proportions of patients with untreated MOH. Therefore, it might be reasonable to offer treatment with CGRP mAbs to patients with MOH. We have, at this moment, no evidence to indicate that the effect of CGRP mAbs is increased if preceded by detoxification and further research is needed on this issue. Some adopt withdrawal strategies before offering preventive medications to patients with CM and MOH and some of the available evidence indicate that detoxification is feasible and effective [54]. However, detoxification is not easy and feasible with all patients and dedicated resources, which are not always available, are needed. We have no data which indicate if the use of CGRP mAbs may favor detoxification in patients with CM and MOH. Of note, the frequent use of butalbital-containing medications was an exclusion criterion from the trials; therefore, current evidence suggests avoiding the overuse of butalbital before starting treatment with CGRP mAbs. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 5: In which patients CGRP mAbs are not to be used?

Clinical guidance

CGRP mAbs are unlikely to produce drug interactions or affect the course of ongoing disease which may be particularly relevant in patients with comorbidities. CGRP is the most potent vasodilator peptide known [55] and has been theoretically considered as dangerous in patients with diseases of the vascular system. In the cardiovascular system, CGRP is present in nerve fibers that innervate blood vessels and the heart and participates in the regulation of blood pressure [56]. For this reason, patients with cardio and cerebrovascular disease were excluded from available clinical trials. In available studies, there is no evidence of increased cardiovascular events or any other serious concerns. However, the duration of available

studies is much shorter than the duration in the clinical settings and registries should record any SAEs to see the long-term effects of continuous blockade of the CGRP pathway. Additionally, there was no effect on treadmill exercise time in patients with angina who received telcagepant, a small-molecule CGRP antagonist [57]. These results supplement those from a placebo-controlled study of erenumab in a high-risk population of patients with stable angina with a median age of 65 years, in which inhibition of the canonical CGRP receptor with erenumab did not adversely affect total exercise time in a treadmill test, among other safety endpoints [57]. Long-term safety studies with CGRP mAbs are needed to further characterize potential cardiovascular effects. More data from migraine patients with comorbid cardiovascular conditions in a real-world setting may help further assess the theoretical cardiovascular risk of blocking the CGRP pathway. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 6: Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?

Clinical guide

Data from individual studies indicate that binding and/or neutralizing antibodies occur infrequently and may have a variable course over time. At the moment, the presence of binding and/or neutralizing antibodies has not been associated with poor response to treatment or adverse events. Consequently, there is no evidence which may support the need of antibodies testing in routine clinical practice. However, this issue should be further studied. In fact, duration of treatment in available studies is limited in time and it cannot be excluded that the rate of occurrence of binding and/or neutralizing antibodies in available clinical studies was too low to establish firm conclusions about their possible implications. Pooled data from available RCTs or data from real life studies may add better evidence and further research should clarify the role of binding and/or neutralizing antibodies in patients with poor clinical response and side effects. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Referenzen

8. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group MS (2004) Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 61:490–495
18. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html> (Accessed, 12 June 2018)
23. Ayer DW, Skljarevski V, Ford JH, Nyhuis AW, Lipton RB, Aurora SK (2018) Measures of functioning in patients with episodic migraine: findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2b trial with galcanezumab. *Headache* 58:1225–1235
24. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, Gage JR, Cheng S, Mikol DD, Lenz RA (2017) Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 89: 1237–1243
26. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R (2015) Silberstein SD (2015a) safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 14:1091–1100
27. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 14:1081–1090
31. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018) Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebocontrolled REGAIN study. *Neurology* 91:e1–e11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
32. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J (2014) ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 13:1100–1107
33. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP (2014) Grayzel. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 13:885–892
34. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, 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
35. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA (2018) ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 38:1026–1037
36. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA (2017) A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377:2123–2132
37. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW (2018) Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1177/0333102418772585>
39. Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A (2018) 100% response rate to galcanezumab in patients with episodic migraine: a post hoc analysis of the results from phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 studies. *Headache* 58:1347–1357
41. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E (2017) Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377:2113–2122
42. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson KW, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW (2018) Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:187–193
43. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR (2018) Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:1080–1088

44. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R (2016) Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15:382–390
45. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16:425–434
46. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME (2018) Fremanezumab for preventive treatment of migraine: functional status on headache-free days. *Neurology* 91:e1152–e1165
50. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J (2018) 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* 392:2280–2287
51. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB (2013) Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 53:644–655
52. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, Schwalen S, Pfeil J (2006) Long-term migraine prevention with topiramate: open label extension of pivotal trials. *Headache* 46:1151–1160
53. Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, Terwindt GM (2016) Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study: does care by a headache nurse lead to cure? *Cephalalgia* 36:122–130
54. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD (2014) Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 94:1099–1142
55. Deen M, Hougaard A, Hansen HD, Svarer C, Eiberg H, Lehel S, Knudsen GM, Ashina M (2018) Migraine is associated with high brain 5-HT levels as indexed by 5-HT₄ receptor binding. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1177/0333102418793642>
56. Chaitman BR, Ho AP, Behm MO, Rowe JF, Palcza JS, Laethem T, Heirman I, Panebianco DL, Kobalava Z, Martsevich SY, Free AL, Bittar N, Chrysant SG, Ho TW, Chodakewitz JA, Murphy MG, Blanchard RL (2012) A randomized, placebo-controlled study of the effects of telcagepant on exercise time in patients with stable angina. *Clin Pharmacol Ther* 91:459–466
57. Depre C, Antalik L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, Mikol DD (2018) A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 58:715–723

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018 [16].

Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline
Healthcare Improvement Scotland (HIS)

Zielsetzung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the acute and prophylactic management of adults with migraine using pharmacological therapies or devices. The focus is on adults with acute migraine and preventative treatment in patients with episodic or chronic migraine and medication-overuse headache. Studies of children with migraine were not included, however the recommendations could be considered for treating adolescents with migraine.

The guideline excludes complementary, physical and psychological therapies, and specialist surgical interventions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update: This guideline updates and replaces section 6 of SIGN 107: Diagnosis and management of headache in adults.
- Repräsentatives Gremium - trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt - trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - trifft teilweise zu;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2011–2016. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.
- Literature search for patient issues: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl and PsycINFO, and the results were summarised by the SIGN Patient Involvement Officer and presented to the guideline development group.

LoE & GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

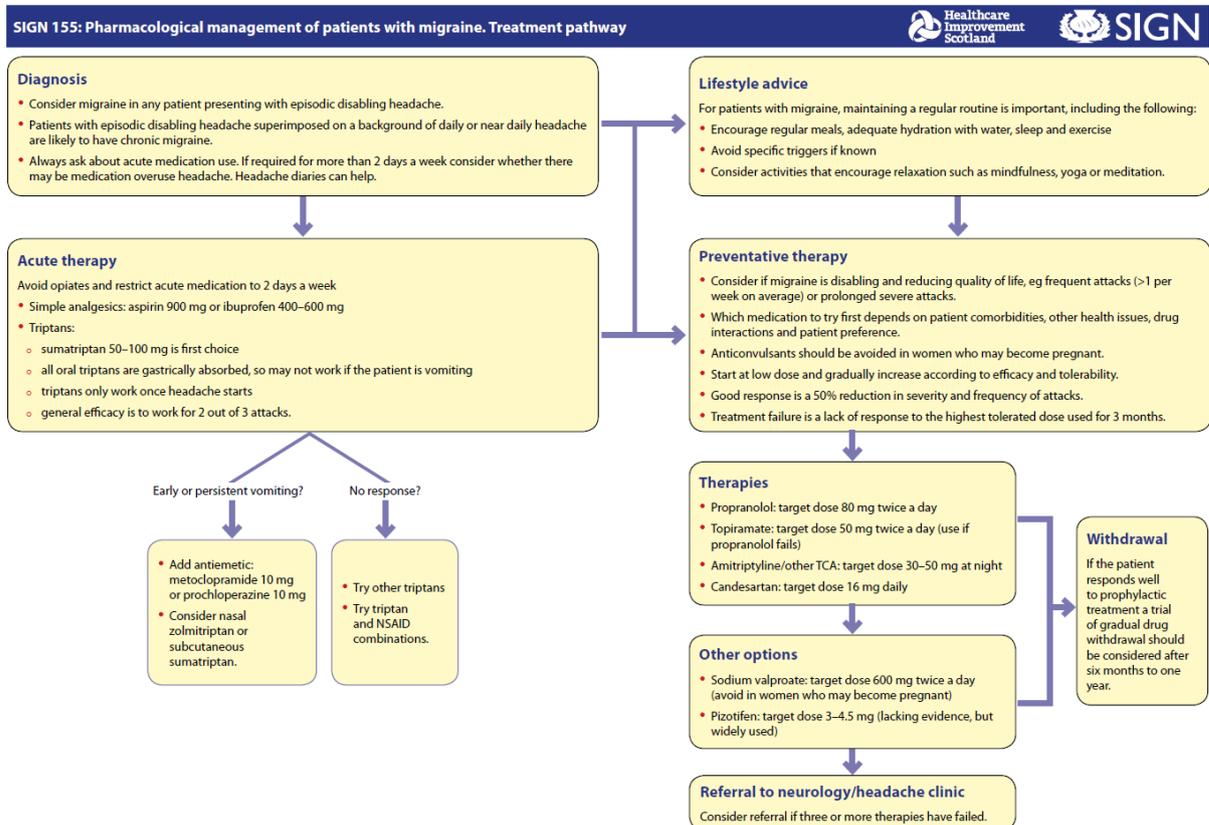
- Formale Konsensusprozesse sind nicht eindeutig dargelegt;
- Überprüfung der Aktualität: This guideline was issued in 2018 and will be considered for review in three years. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, will be noted in the review report, which is available in the supporting material section for this guideline on the SIGN website: www.sign.ac.uk
- Folgende Kapitel sind auf Grund einer zurzeit fehlenden Zulassung der diskutierten Arzneimittel im AWG nicht aufgeführt:
 - 4.5 CANDESARTAN;
 - 4.8 PIZOTIFEN;
 - 4.9 GABAPENTIN AND PREGABALIN;
 - 4.10 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS;
 - 4.11 SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS;
 - 4.12 OTHER ANTIEPILEPTICS;
 - 4.16.1 TRIPTANS;
 - 4.16.2 PROSTAGLANDIN INHIBITORS;
 - 4.16.3 NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS;
 - 4.16.4 OESTROGENS;
 - 4.16.5 HORMONAL PROPHYLAXIS.

Empfehlungen

An algorithm of a suggested treatment pathway can be found in Annex 3. The decision regarding which medication to try first is dependent on evidence of effectiveness, patient comorbidities, other risk factors, drug interactions and patient preference. It is important to ensure adequate contraception whilst on preventative therapies as some have risks of teratogenicity and others can potentially cause harm to unborn babies. Given that migraine without aura often improves during pregnancy women should aim to stop migraine prophylactic treatments before pregnancy. [12] Migraine with aura often continues unchanged. [12] Before commencing treatment, potential harmful effects of therapies need to be discussed with women who are, or may become, pregnant. No evidence was identified on which to base recommendations on preventative treatments for women during pregnancy.

Treatment pathway

This pathway is drawn from evidence identified in the guideline, the British National Formulary [17] and the clinical experience of the guideline development group.



4.2 BETA BLOCKERS

Empfehlung: Propranolol (80–160 mg daily) is recommended as a first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

A well-conducted systematic review identified a large number of trials on the use of beta blockers for prophylaxis of migraine, mostly from the 1980s. The individual trials were rated as low quality and of short duration (<3 months). [46] Propranolol (80–160 mg) reduced the frequency of episodic migraine by $\geq 50\%$ compared to placebo (NNT=4, 95% CI 3 to 7). [46] Metoprolol (200 mg daily, slow release) reduced migraine severity, but no consistent benefits in reduction of migraine frequency or use of acute analgesics was shown. [46] Atenolol 50–200 mg daily was reported to reduce frequency of episodic migraine and use of acute therapies. [46] Direct comparative trials of the effectiveness of propranolol with other medications used for migraine prevention in patients with episodic and chronic migraine were of low quality due to risk of bias and failure to analyse data according to intention-to-treat principles. Within these constraints the likelihood of a 50% reduction in headache frequency did not differ between propranolol and topiramate. Propranolol was better than nifedipine but there was no clear evidence to suggest it was better than other beta blockers such as metoprolol and timolol. Similarly there was no difference when compared to amitriptyline or nortriptyline. The use of combined tricyclic antidepressant and propranolol was no better than propranolol monotherapy. [46] Propranolol use led to treatment side effects more commonly than placebo and specific adverse events leading to discontinuation included nausea (43 per 1,000 treated) and diarrhoea (89 per 1,000 treated). [46] However, it is a well-established therapy and is widely used in NHSScotland. Beta blockers should be used with caution if the patient has a history of asthma. [17] Patients using rizatriptan and propranolol should be given a maximum dose of 5 mg rizatriptan as propranolol increases the plasma concentration of rizatriptan. Rizatriptan should not be taken within two hours of taking propranolol. [17] (LoE: 1++)

4.3 TOPIRAMATE

Empfehlung: Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Before commencing treatment women who may become pregnant should be advised of the associated risks of topiramate during pregnancy, the need to use effective contraception and the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

Three systematic reviews reported on the efficacy of topiramate compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine. [46-48] Pooled analysis from nine RCTs (1,700 patients; treatment duration 4–52 weeks) comparing topiramate to placebo reported use of topiramate resulted in twice as many patients reporting a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency (RR 2.02, 95% CI 1.57 to 2.60; NNT=4, 95% CI 3 to 6), one less headache per 28 days and an improvement in quality of life outcomes. [48] In patients with chronic migraine, low-quality evidence suggests that topiramate reduces monthly migraine days, frequency of associated symptoms and is more effective in reducing monthly migraine attacks by 25% when compared to placebo. [46] Topiramate also improved quality of life and migraine-related disability scores. [46] Topiramate at doses of 50–200 mg daily is effective in reducing monthly migraine frequency and monthly migraine days by 50% or more (absolute reduction of five migraine days/month for topiramate at a dose of 100 mg/day). [46] Meta-analysis of three trials that used multiple doses of topiramate demonstrated that 200 mg daily is no more effective than 100 mg daily. [48] Improvement in quality of life measures, general health status, self-reported vitality and use of acute drugs was also reported. [46] In seven trials of topiramate versus active comparators (amitriptyline, flunarizine, propranolol, sodium valproate and relaxation) topiramate was found to be no better than any comparator except for a small, but significant, benefit over sodium valproate. However, these trials were underpowered and further evidence is needed to confirm these findings. [48] (LoE: 1++)

Topiramate 100 mg daily was associated with a higher rate of adverse events than placebo, although these were mild to moderate. [47, 48] Adverse effects include nausea, paraesthesia, anorexia and weight loss. [47-49] Cognitive adverse effects are common, vary in severity, tend to be dose-related and often define drug tolerability. [50] As depression is also a common side effect, topiramate should be used with caution in patients with depression. [17] Exposure to topiramate during the first trimester of pregnancy has an increased risk of abnormal oral cleft development in infants (OR 6.2, 95% CI 3.13 to 12.51). [51] It should not be used by women who are breastfeeding as it can be present in breast milk. [17] (LoE: 1++, 1+, 4)

4.4 TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

Empfehlung: Amitriptyline (25–150 mg at night) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: In patients who cannot tolerate amitriptyline a less sedating tricyclic antidepressant should be considered.

TA systematic review reported patients with episodic migraine (on average 4.7 migraines per month) treated with tricyclic antidepressants (TCAs) experienced a reduction of 1.4 headaches per month. [52] Study duration varied from four to 24 weeks and the studies were rated as having a high risk of bias. [52] The average dose of TCA used was 50% of the maximum dose (eg the dose range for amitriptyline was 10 mg to 150 mg with a pooled mean dose of 80 mg). In most studies doses were titrated. There was some evidence that higher doses resulted in greater benefit but the difference between higher and lower doses was not significant. Patients with episodic migraine taking TCAs had an 80% chance of a 50% improvement in headaches (RR 1.80, 95% CI 1.24 to 2.62) compared to placebo. There was a small ongoing reduction in headache frequency with continued treatment with TCAs. [52] (LoE: 1++, 1+)

A further meta-analysis found that amitriptyline (100 mg) was more effective than placebo in achieving a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency but more so in those with higher headache frequencies. This was based on low-quality evidence. [46] In comparative trials, low-dose (eg an average amitriptyline dose of 50 mg) TCAs were more likely to produce at least a 50% improvement in episodic migraine headache frequency than SSRIs. Studies comparing beta blockers and TCAs, amitriptyline and topiramate, and amitriptyline and flunarizine found no difference in the likelihood of gaining a 50% reduction in headache attacks. However there are relatively few trials and most were underpowered to assess clinical equivalence. [46] (LoE: 1++)

Across 37 studies of various TCAs, only dry mouth and drowsiness were reported as more frequent in the TCA group than the placebo group. Some TCAs are less sedating than others. [17] Withdrawal from treatment due to an adverse event was similar between patients taking placebo or TCA. [52] (LoE: 1+)

4.6 SODIUM VALPROATE

Empfehlung: Sodium valproate (400–1.500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Prescribers should be aware that sodium valproate is associated with an increased risk of foetal malformations and poorer cognitive outcomes in children exposed to valproate in utero. For women who may become pregnant sodium valproate should only be considered as a prophylactic treatment when:

- other treatment options have been exhausted
- patients are using adequate contraception.

Before commencing treatment women should be informed of:

- the risks associated with taking valproate during pregnancy
- the risk that potentially harmful exposure to valproate may occur before a women is aware she is pregnant
- the need to use effective contraception
- the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

GOOD-PRACTICE POINT: When prescribing sodium valproate for women who may become pregnant check the MHRA website for current advice. The MHRA checklist must be used (see Annex 4).

For patients with episodic migraine, sodium valproate is more effective than placebo providing a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency over eight to twelve weeks (RR 2.83, 95% CI 1.27 to 6.31; NNT=3, 95% CI 2 to 9) in pooled data from two small trials (n=63), using doses ranging from 400–1500 mg daily. [56] There was no difference in efficacy when compared to flunarizine, and sodium valproate 500 mg was not as effective as high-dose topiramate (400 mg) in pooled analysis of two small trials. [56] There was variable reporting on adverse effects in the trials included in the Cochrane review. Those reported were mild but common and included fatigue, dizziness, tremor and weight gain. [56] Children exposed to sodium valproate in utero are at high risk of serious developmental disorders and congenital malformations, so it should not be used by pregnant women. [57] Sources of further advice for prescribing sodium valproate for women who may become pregnant are available in section 7.2 and the MHRA patient information card and checklist can be found in Annex 4. Sodium valproate is unlicensed for the treatment of patients with migraine (see section 1.3.2). (LoE: 1++)

4.7 CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Empfehlung: Flunarizine (10 mg daily) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Low-quality studies, mostly from the 1980s and of variable design and size, reported some, but not consistent, benefit from verapamil, nimodipine, nifedipine or nicardipine over placebo in patients with episodic or chronic migraine. [46, 53] (LoE: 1++, 1+)

Meta-analysis of seven trials of flunarizine at a dose of 10 mg daily reported a moderate benefit in patients with episodic migraine compared to placebo. The standardised mean difference (SMD) for reduction in headache frequency was -0.60 (95% CI -1.2 to 0.005) at eight weeks and -0.84 (95% CI -1.3 to 0.34) at 12 weeks. No significant benefit was found at four weeks. [53] The trials included in the meta-analysis were small. (LoE: 1+)

Comparative trial data was limited, but there is some evidence that flunarizine has similar efficacy to propranolol, topiramate and sodium valproate. [53, 58] (LoE: 1++)

Flunarizine is often well tolerated. [58] Depression is a possible side effect, so it should be used with caution in patients with depression. [58, 59] [...] Clinicians should be familiar with the side-effect profile. [59]

4.13 BOTULINUM TOXIN A

Empfehlung: Botulinum toxin A is not recommended for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine.

Empfehlung: Botulinum toxin A is recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have been appropriately treated with three or more oral migraine prophylactic treatments.

GOOD-PRACTICE POINT: Botulinum toxin A should only be administered by appropriately trained individuals under the supervision of a headache clinic or the local neurology service.

Systematic reviews on the efficacy of botulinum toxin A are based mainly on two large multicentre RCTs, the Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 1 and PREEMPT 2. Both trials were conducted in patients with chronic migraine over 24 weeks. Patients received two sets of injections at 12 week intervals, followed by an open label phase. [46, 66, 67] In PREEMPT 1 the primary endpoint of reduction in headache episodes from baseline compared to placebo was negative. However, there was significant reduction in secondary endpoints of headache days with botulinum toxin A versus placebo (-7.8 v -6.4; p=0.006) and migraine days (-7.6 v -6.1; p=0.002). [68] In PREEMPT 2 the primary endpoint was changed (prior to completion of the trial and before analysis) to reduction in headache days. It was stated that this was a better measure than headache episodes in patients with chronic migraine due to the prolonged, continuous nature of their headaches. There was a significant reduction in both headache days for botulinum toxin A versus placebo (-9.0 v -6.7; p<0.001) and migraine days (-8.7 v -6.3; p<0.001) compared with baseline. There was also a significant reduction in headache episodes in PREEMPT 2 for botulinum toxin A versus placebo (-5.3 v -4.6; p=0.003). [69] Post hoc analysis of pooled data from both trials of those patients who had previously used three or more migraine preventatives reported a bigger difference, compared to placebo, in headache days and migraine days for botulinum toxin A (-7.4 v -4.7; p<0.001) and migraine days (-7.1 v -4.3; p<0.001) compared with baseline. [70] (LoE: 1++, 1+)

In both PREEMPT trials about two thirds of the patients overused abortive treatments. In such patients MOH should be addressed first (see section 5). However, in patients where treatment of MOH has been unsuccessful, botulinum toxin A should still be considered. A meta-analysis of trials of patients with episodic migraine or tension-type headache found no difference in efficacy compared to placebo. [66] (LoE: 1+)

Five individual RCTs provided low-strength evidence about the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus other drugs for chronic migraine prevention in 350 adults ages 18–65 with 12–24 migraine days per month. No significant differences in likelihood of migraine prevention or improvement in migraine disability assessment were found for botulinum toxin A compared to topiramate. Absolute scores of the Headache Impact Test were significantly better with topiramate than botulinum toxin A, however, the need for acute drugs did not differ between the two. A single RCT examined the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus divalproex sodium and found no differences between the two drugs for migraine prevention, migraine-related disability, or quality of life. [46] (LoE: 1++)

Adverse events were slightly more common in patients injected with botulinum toxin A compared to placebo (RR 1.25, 95% CI, 1.14 to 1.36), although they were not more likely to withdraw from the study as a result. Adverse events included ptosis, muscle weakness, neck pain and stiffness, paraesthesia and skin tightness. [46, 66] (LoE: 1++, 1+)

Botulinum toxin A (Botox®) has been accepted with restricted use in NHSScotland for adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least eight days are with migraine) whose condition has failed to respond to ≥3 prior oral prophylactic treatments, where medication overuse has been appropriately managed. [70] This was based on clinical effectiveness and a cost-utility analysis (Markov model) which compared botulinum toxin A to best supportive care, over a three-year time horizon. [...] Botulinum toxin A is required to be administered by appropriately trained personnel in hospital specialist centres, which may have implications for service delivery.

4.15 CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies are in development for the treatment of patients with migraine. Four well-conducted phase 2 RCTs on CGRP monoclonal antibodies for patients with frequent episodic migraine were identified. [75-78] All four showed that the treatment was more effective than placebo and safe. Few adverse effects were reported. Two phase 3 RCTs on CGRP monoclonal antibodies were identified, one in patients with episodic migraine and one in patients with chronic migraine. [79, 80] Both showed that treatment was more effective than placebo and safe. Assessment by regulatory bodies and results from further phase 3 trials are awaited. (LoE: 1+, 1++)

One phase 2 study on the CGRP receptor antagonist telcagepant was identified. [81] The trial was terminated early due to hepatotoxicity concerns in two patients. (LoE: 1+)

4.15 MENSTRUAL MIGRAINE PROPHYLAXIS

The drop in oestrogen just prior to menstruation is a known trigger for migraine and in women migraine is more frequent, more severe and harder to treat just before and during menstruation. [11, 12] In some women migraine only occurs (pure menstrual migraine) or predominantly occurs (menstrually-related migraine) from two days before the start of bleeding until three days after. In these women perimenstrual strategies may be used instead of, or in addition to, standard, continuous prophylaxis. The menstrual cycle has to be regular for treatment to be effective.

Referenzen

- 11 Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16(1):76-87.
- 12 MacGregor EA. Migraine, the menopause and hormone replacement therapy: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33(4):245-9.
- 17 Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. In: *British National Formulary (online)* London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 22 Nov 2017]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP97234-guidance-on-prescribing.htm>
- 46 Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. [cited 22 Nov 2017]. Available from url: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/migraine-prevention_research-2013.pdf
- 47 Guo Y, Han X, Yu T, Yao G. Meta-analysis of efficacy of topiramate in migraine prophylaxis. *Neural Regen Res* 2012;7(23):1806-11.
- 48 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.
- 49 Donegan S, Dixon P, Hemming K, Tudur-Smith C, Marson A. A systematic review of placebo-controlled trials of topiramate: How useful is a multiple-indications review for evaluating the adverse events of an antiepileptic drug? *Epilepsia* 2015;56(12):1910-20.
- 50 Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008;14(2):120-42.
- 51 Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;53:45-50.
- 52 Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
- 53 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.
- 56 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* 2013, Issue 6.
- 57 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Valproate use by women and girls: Information about the risks of taking valproate medicines during pregnancy. [cited 24 May 2018]. Available from <https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-bywomen- and-girls>
- 58 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Migraine prophylaxis: flunarizine. NICE; 2014. [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom33/chapter/Keypoints-from-the-evidence>
- 59 Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Summary of Product Characteristics. Sibelium 5mg tablets (flunarizine). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <http://www.medicines.ie/medicine/14498/SPC/Sibelium+5+mg+tablets/>
- 66 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):1736-45.
- 67 Kim M, Danielsson A, Ekelund AC, Kempainen E, Sjögren P, Svanberg T, et al. Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Region Vastra Gotaland; 2014. (HTA Report 2014:70). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTArapporter/HTA-report%20Botulinum%20toxin%20type%20A%20for%20Prophylactic%20Treatment%20till%20publicering%202014-05-23.pdf>
- 68 Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.
- 69 Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.
- 70 Scottish Medicines Consortium. Advice note for Botulinum Toxin A for the prophylaxis of of headaches in adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least 8 days are with migraine). [cited 23 Nov 2017]. Available from url: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_toxin_A_BOTOX_2nd_Resub_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf
- 75 Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14(11):1081-90.
- 76 Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1100-7.

- 77 Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014;13(9):885-92.
- 78 Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15(4):382-90.
- 79 Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine* 2017;377(22):2123-32.
- 80 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *The New England journal of medicine* 2017;377(22):2113-22.
- 81 Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83(11):958-66.

NICE, 2012 [12].

Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults

National Institute for Health and Care Excellence

Siehe auch: NICE, 2015 [11] Addendum to Clinical Guideline 150, Headaches in over 12s: diagnosis and management

Zielsetzung

To develop a clinical guideline for the diagnosis and management of headaches in adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update November 2015 & February 2020;
- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt- trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft teilweise zu/unklar;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE;
- Embase;
- The Cochrane Library was searched for all intervention questions;
- Cinahl for diaries, treatment questions and patient information;
- PsycINFO for education and self-management programmes, psychological therapies, medication over use headaches and patient information;
- AMED for non-pharmacological treatment of headaches.
- All searches were updated on 13 March 2012.
- Update on 16 January 2015:
 - CDSR (Wiley);

- Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley);
- HTA database (Wiley);
- CENTRAL (Wiley);
- EBM Reviews (Ovid);
- MEDLINE (Ovid);
- MEDLINE In-Process (Ovid);
- EMBASE (Ovid).

LoE/GoR

Table 2: Description of quality elements in GRADE for intervention studies

Quality element	Description
Limitations	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. Major limitations in studies decrease the confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results.
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few participants and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect relative to the clinically important threshold.
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 3: Levels of quality elements in GRADE

Level	Description
None	There are no serious issues with the evidence
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by one level
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by two levels

Grading the quality of clinical evidence

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.
4. The reasons or criteria used for downgrading were specified in the footnotes.

Sonstige methodische Hinweise

- Involvement of a patient representative unclear.
- The recommendations of the LL are based on economic considerations, which do not correspond to the German care context.
- The connection to the underlying evidence is partially not explicitly shown.

Empfehlungen

Migraine with aura

1.2.2 Suspect aura in people who present with or without headache and with neurological symptoms that:

- are fully reversible and
- develop gradually, either alone or in succession, over at least 5 minutes and
- last for 5–60 minutes. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

An accurate diagnosis of primary headache disorder will help direct appropriate treatment. The recommendations for diagnosis are based on existing criteria from the International Headache Society Classification: ICHD-II. The GDG used informal consensus to agree the wording of the recommendations, adapting the ICHD-II criteria for use by non-headache specialists. No economic evidence was found on the use of key diagnostic features to diagnose different types of headaches.

1.2.3 Diagnose migraine with aura in people who present with or without headache and with one or more of the following typical aura symptoms that meet the criteria in recommendation 1.2.2:

- visual symptoms that may be positive (for example, flickering lights, spots or lines) and/or negative (for example, partial loss of vision)
- sensory symptoms that may be positive (for example, pins and needles) and/or negative (for example, numbness)
- speech disturbance. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

An accurate diagnosis of primary headache disorder will help direct appropriate treatment. The recommendations for diagnosis are based on existing criteria from the International Headache Society Classification: ICHD-II. The GDG used informal consensus to agree the wording of the recommendations, adapting the ICHD-II criteria for use by non-headache specialists. No economic evidence was found on the use of key diagnostic features to diagnose different types of headaches.

- Other considerations

The GDG considered it important to emphasise that migraine with aura is diagnosed even in people who do not get headache associated with their aura.

1.2.4 Consider further investigations and/or referral for people who present with or without migraine headache and with any of the following atypical aura symptoms that meet the criteria in recommendation 1.2.2:

- motor weakness or
- double vision or
- visual symptoms affecting only one eye or
- poor balance or
- decreased level of consciousness. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

An accurate diagnosis of primary headache disorder will help direct appropriate treatment. The recommendations for diagnosis are based on existing criteria from the International Headache Society Classification: ICHD-II. The GDG used informal consensus to agree the wording of the recommendations, adapting the ICHD-II criteria for use by non-headache specialists. No economic evidence was found on further investigation for people with possible rare aura symptoms.

- Other considerations

The GDG considered that the non-specialist needed to be aware of atypical aura but that people with these symptoms needed specialist assessment to make the diagnosis. Clinical terms have been reworded in lay language in the recommendation, however symptoms may also be referred to as: dysarthria (slurred speech), diplopia (double vision), monocular visual symptoms (visual symptoms in one eye only), ataxia (poor balance). Possible subtypes of atypical migraine specified in the ICHD-II include: basilar type migraine, familial hemiplegic migraine and sporadic hemiplegic migraine.

Menstrual-related migraine

1.2.5 Suspect menstrual-related migraine in women and girls whose migraine occurs predominantly between 2 days before and 3 days after the start of menstruation in at least 2 out of 3 consecutive menstrual cycles. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

An accurate diagnosis of primary headache disorder will help direct appropriate treatment. The recommendations for diagnosis are based on existing criteria from the International Headache Society Classification: ICHD-II, as well as additional evidence from an expert advisor for menstrual migraine. The GDG used informal consensus to agree the wording of the recommendations, adapting the ICHD-II criteria for use by non-headache specialists. No economic evidence was found on the use of key diagnostic features to diagnose different types of headaches.

- Other considerations

The GDG considered that there was no need to differentiate between menstrual related migraine and pure menstrual migraine as treatment options would be the same and would be tailored according to the individual. If migraine occurs at the time of menstruation in two consecutive menstrual cycles, the GDG agreed that a diagnosis of menstrual related migraine can be made.

1.2.6 Diagnose menstrual-related migraine using a headache diary (see recommendation 1.1.4) for at least 2 menstrual cycles. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

An accurate diagnosis of primary headache disorder will help direct appropriate treatment. This recommendation was based on evidence from an expert advisor for menstrual migraine (Anne MacGregor, Associate Specialist Barts Sexual Health Centre, St Bartholomew's Hospital). The GDG used informal consensus to agree the wording. No economic evidence was found on the use of key diagnostic features to diagnose different types of headaches.

- Other considerations

The GDG considered that there was no need to differentiate between menstrual related migraine and pure menstrual migraine as treatment options would be the same, but would be tailored according to the individual. If migraine occurs at the time of menstruation in two consecutive menstrual cycles, the GDG agreed that a diagnosis of menstrual related migraine can be made. It was considered that a diary would increase the accuracy of the history taken and would be superior to relying on recall for diagnosis.

Migraine with or without aura

Prophylactic treatment

1.3.16 Discuss the benefits and risks of prophylactic treatment for migraine with the person, taking into account the person's preference, comorbidities, risk of adverse events and the impact of the headache on their quality of life. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

This recommendation was based on GDG informal consensus opinion.

- Trade off between clinical benefits and harms

The risks and benefits of each of the medicines available should be discussed with the person. By the end of the discussion, the person should understand their risk of migraine recurrence and severity with and without prophylaxis and their risk of adverse effects. If the person is a woman of child-bearing potential, she should be made aware of the teratogenic risks of topiramate, and, if relevant, its potential to reduce the reliability of combined hormonal contraception at doses greater than 200mg/day.

- Other considerations

The recommended treatments were supported by the evidence reviewed, however when to start prophylactic treatment was not part of the review question. The GDG agreed this should mainly be determined by patient choice. Informal consensus methods were used to form the recommendation. The GDG noted that there is anecdotal evidence that if someone has medication overuse headache prophylaxis doesn't work. Different people may value the risks and benefits of different choices for prophylaxis. Choices may also be informed by the effectiveness of acute medication for that individual.

1.3.17 Offer topiramate or propranolol [12] 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 needed. [2015]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG agreed that change in patient reported migraine days is the most important outcome for decision making. Responder rate was also considered to be important. The evidence was based on low to high quality evidence. The trials of topiramate and propranolol included people from age 12 and above. One of the topiramate studies investigated people with chronic migraine defined as having >15 headaches per month, the rest of the studies included people who had <15 headaches per month, the average being around 6. There was also some evidence for telmisartan from one small study (low quality evidence). The GDG agreed that this evidence wasn't strong enough to form a recommendation for an off-license treatment. The evidence for gabapentin was for change in migraine frequency and intensity and therefore could not be included in the network meta-analysis. However, there was moderate quality evidence for reduction in migraine frequency and intensity compared to placebo. The recommendations are based on studies investigating treatment for between 3 and 6 months. The evidence for longer term use showed no maintained benefit (moderate to high quality). The economic evidence has direct applicability and minor limitations.

- Trade off between clinical benefits and harms

The risks and benefits of topiramate, propranolol and their other options should be discussed with the person. By the end of the discussion, they should understand their risk of migraine recurrence and severity with each option and their risk of adverse effects. Prescribers should consult the summary of product characteristics (SPC) and the latest BNF to familiarise themselves with side effects, contraindications and the availability of once-daily dosage forms. For women of child-bearing age not on appropriate contraceptives beta-blockers should be used in preference to topiramate.

Siehe auch 2.6 Evidence to recommendations.

1.3.18 Consider amitriptyline [13] for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. [new 2015]

Die direkte Evidenzverknüpfung ist nicht ersichtlich. Siehe 2.6 Evidence to recommendations.

1.3.19 Do not offer gabapentin for the prophylactic treatment of migraine. [new 2015]

Die direkte Evidenzverknüpfung ist nicht ersichtlich. Siehe 2.6 Evidence to recommendations.

2.6 Evidence to recommendations [new 2015]

- Relative value of different outcomes & Quality of evidence

The Committee valued the outcome 'change in migraine/headache days' highly because it incorporates both migraine frequency and duration, and so was considered a good estimate of the effectiveness of prophylactic medication because either a reduction in the frequency or duration of migraine is a valuable outcome for patients. The outcome 'change in migraine/headache days' was therefore prioritised for network metaanalysis and formed the basis of the economic model. 50% responder was considered important as a 50% reduction in migraine frequency is considered an adequate response to prophylactic medication clinically. Migraine severity was valued highly because the severity of migraine was considered to be an important outcome for patients, which is not captured by measures of frequency or duration; a prophylactic medication could be considered useful even if it had no effect on migraine frequency, but reduced the severity of attacks. Quality of life was valued less highly as the Committee considered that this outcome was difficult to accurately measure and would be reflected in the 3 critical outcomes. Likewise, change in migraine/headache frequency and change in acute medication use were valued less highly because they were considered likely to be reflected in the critical outcomes. The network meta-analysis for the outcome 'change in migraine days' was overall low in quality; many of the trials had large dropout rates and the effect estimates for many of the interventions were associated with high degrees of uncertainty. In particular, the 95% credible intervals (which, like confidence intervals for traditional analysis give an estimate of the precision of an effect) for the mean difference in change in migraine days between amitriptyline and placebo were wide and encompassed 0. The consistency between direct and indirect evidence could not be assessed because there were no loops in the network (other than one formed by a single 3-arm trial). However, the effect estimates for the network meta-analysis and pair-wise analyses were broadly consistent. All trials that formed the network metaanalysis were double blind, which strengthened the certainty in the evidence, and the network meta-analysis allowed coherent comparison between multiple treatments. Evidence from pair-wise analysis was of variable quality, ranging from high to very low. Drop-out rates were often high, and analysis was not always based on the intention to treat principle, leading to serious risk of bias. Much of the evidence was collected in secondary care settings outside of the UK, and there was no evidence from UK primary care settings. The Committee noted that the majority of patients with migraine would be cared for in a primary care setting, and so considered the applicability of the evidence to this setting. The Committee concluded that although there may be some differences in criteria for the initiation of prophylactic treatment across healthcare systems, the patients in the trials were likely to be broadly similar to those typically encountered in UK practice (although the Committee did not review evidence for this), and so the evidence was

generalisable. Evidence on serious adverse events was of very low quality across comparisons, largely due to the small number of serious adverse events in all study groups leading to high degrees of uncertainty in the effect estimates.

- Trade-off between benefits and harms

The review did not identify evidence of a harmful effect for any of the medicines identified. However, the evidence on serious adverse events was often absent or of very low quality. The Committee noted that side effects were likely to occur for all of the medicines identified, and that the side effect profile differed for each medicine. This, as well as the patient's co-morbidities and pregnancy potential should be taken into account when offering prophylactic treatment. Overall, the Committee considered that evidence supported the use of topiramate and propranolol as effective treatments for the prevention of migraine across a range of outcomes, and so these medicines should be offered for the prophylaxis of migraine. The Committee also judged that overall, evidence also favoured amitriptyline as a possible treatment, although the evidence was less certain. There was a single trial comparing topiramate and amitriptyline which was included in the network and pairwise analyses. Evidence from the pairwise analysis suggested that topiramate and amitriptyline had similar effectiveness, and indirect evidence suggested that amitriptyline was favoured over placebo, but with wide credible intervals that included 0. The Committee also noted that amitriptyline does not have a current marketing authorisation for migraine prophylaxis, whereas topiramate and propranolol do. The Committee therefore that the balance of evidence favoured amitriptyline less strongly than topiramate and propranolol and warranted a weaker recommendation. The topic expert members noted that topiramate, propranolol and amitriptyline had been successfully used in clinical practice for many years. They noted that the choice of medication may depend on individual patient preference and comorbidities, and the acceptability of side effects. In contrast to the evidence review for the original guideline, the current review identified evidence that gabapentin was not more effective than placebo in the prevention of migraine. The previous guideline considered a study by Di Trapani (2000) which was not included in the current review because the treatment period at the final dose was less than the 12 weeks specified in the review protocol (see the list of excluded studies in Appendix F). Two studies comparing gabapentin were included in the current review: 1 was a research report originally produced in 1990, but that only entered the public domain subsequent to the publication of the previous guideline (Feuerstein 1990), and the second was a study reported subsequent to the previous guideline (Silberstein 2013). The previous NICE guideline on headaches recommended that gabapentin was considered for migraine prophylaxis if topiramate and propranolol were ineffective or unsuitable, and this has been implemented in clinical practice. The committee therefore believed that in the light of the new evidence for the ineffectiveness of gabapentin, a specific recommendation stating that gabapentin should not be used for migraine prophylaxis should be made. The Committee considered that the evidence for levetiracetam and divalproex sodium/sodium valproate was not sufficiently strong to support a positive recommendation for these medicines. There was some evidence favouring levetiracetam, but this was from a single small study, and the outcome 'change in migraine/headache days' was not reported, so the medicine could not be included in the network meta-analysis. There was also possible evidence favouring divalproex sodium in adults (but not young people). However, it was not clear whether the evidence for a difference in effectiveness across age groups was robust, and if the data from both age groups was combined in a single analysis the evidence for a beneficial effect of divalproex sodium was much less robust, with 95% confidence intervals crossing the line of no effect. Evidence for other medicines included in the review was either absent, of low or very low quality or only included a small number of outcomes. The Committee therefore agreed that no recommendations could be made for these medicines (angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, antidepressants except amitriptyline, centrally-acting alpha adrenergic receptor agonists, calcium channel blockers, betablockers except propranolol, antiepileptics except topiramate, other serotonergic modulators and NMDA receptor antagonists).

- Other considerations

The topic-expert committee members noted that many of the medicines (including topiramate, sodium valproate, gabapentin and levetiracetam) were associated with high teratogenicity which meant that they are contraindicated in pregnancy. Consequently the Committee agreed that recommendation 1 (which was unchanged from the previous version of the guideline in 2012) should continue to include specific reference to advising women of childbearing age of the risk of fetal malformations and the effect of topiramate on the effectiveness of hormonal contraception.

1.3.20 If both topiramate and propranolol [12] are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. [2012, amended 2015]

- Quality of Evidence

Acupuncture: The evidence reviewed (see chapter 17) was moderate to low quality. All included studies were single blind as the person administering treatment was not blinded to treatment group, however the participants and assessors were blinded. All evidence reviewed was for traditional Chinese medicine approach to acupuncture compared to sham acupuncture. The effect size reported was good, with network meta-analysis showed acupuncture to be ranked joint second most effective treatment for reducing the number of migraine days. The economic evidence was based on an original economic model with minor limitations and direct applicability and on a published economic evaluation based on a RCT with minor limitations and partial applicability.

- Trade off between clinical benefits and harms

Acupuncture: There were very little data on serious adverse events reported in the studies included in this review (see chapter 17). Treatment reactions after acupuncture needling are common. Serious adverse events, e.g. pneumothorax can occur. This risk however is small.

1.3.21 For people who are already having treatment with another form of prophylaxis and whose migraine is well controlled, continue the current treatment as required. [2012, amended 2015]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

This recommendation was based on GDG consensus opinion.

- Trade off between clinical benefits and harms

For risks associated with other forms of prophylaxis for migraine, prescribers should refer to the summary of product characteristics (SPC) or BNF looking at side effects, contraindications, dosage regimens and costs.

- Other considerations

The GDG considered that there may be other prophylactic treatments, such as amitriptyline, pizotifen, sodium valproate, lisinopril and losartan which are in regular use and are effective for some people, although no evidence was identified in this review. Pizotifen is particularly used for prophylaxis in children and young people. This was noted as an absence of evidence, not evidence that such treatments are ineffective. The GDG made research recommendations for trials to evaluate the use of amitriptyline and pizotifen and this is outlined in more detail in Appendix M. During the development of the Headaches clinical guideline the NICE technology appraisal programme has published guidance on Botox (Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine). This is a treatment option for people with chronic migraine.

1.3.22 Review the need for continuing migraine prophylaxis 6 months after the start of prophylactic treatment. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

All evidence reviewed was for 3-6 months treatment. This recommendation was based on GDG consensus opinion.

- Trade off between clinical benefits and harms

The aim of prophylaxis is to reduce the frequency and severity of migraine. Continuing to take treatment when it is no longer required puts the patient at risk of side effects and drug interactions.

- Other considerations

The GDG experience is that people are able to stop prophylaxis after 6 months of treatment and have continued benefit from the prophylactic treatment. They considered that all people on prophylactic treatment should have their need to continue treatment reviewed at 6 months.

1.3.23 Advise people with migraine that riboflavin (400 mg [14] once a day) may be effective in reducing migraine frequency and intensity for some people. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG agreed that responder rate should be considered the most important outcome. This recommendation is based on moderate quality evidence from one outcome (responder rate). No economic evidence was found on this question.

- Trade off between clinical benefits and harms

Decrease in migraine frequency and intensity and increase in responder rate needs to be balanced against the adverse events that may be attributed to riboflavin.

- Other considerations

Da eine negative Empfehlung vorliegt und keine Zulassung vorliegt, werden diese nicht dargestellt.

Combined hormonal contraceptive use by women and girls with migraine

1.3.24 Do not routinely offer combined hormonal contraceptives for contraception to women and girls who have migraine with aura. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG considered the incidence of cardiovascular events (thromboembolic stroke) to be the most important outcome. GDG informal consensus was also used to form this recommendation. This recommendation was based on the consensus opinion of the GDG. There was limited evidence from this review regarding the use of hormonal contraception in women with migraine. The population in one study 34 consisted of over 70% of people with migraine with aura which is a greater proportion of people with aura than in the migraine population. No economic evidence was found on this question.

- Trade off between clinical benefits and harms

There is an increased risk of ischaemic stroke in people with migraine with aura. This is multiplied in people using combined hormonal contraception.

Menstrual-related migraine

1.3.25 For women and girls with predictable menstrual-related migraine that does not respond adequately to standard acute treatment, consider treatment with frovatriptan [15] (2.5 mg twice a day) or zolmitriptan[16] (2.5 mg twice or three times a day) on the days migraine is expected. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

Responder rate was considered to be the most important outcome. Other evidence considered was based on the reduced use of acute pharmacological treatment. This recommendation is based on low quality evidence from two studies [20, 257] showing reduced acute medication use and increased responder rate with frovatriptan or zolmitriptan compared to placebo. Only one study reported responder rate [257]. Additional evidence and advice was gained from an expert advisor to inform the recommendations. The economic evidence was based on a limited cost analysis based only on the drug acquisition costs.

- Trade off between clinical benefits and harms

The risk of medication overuse headache should be considered when triptans are used for prophylaxis of menstrual migraine.

- Other considerations

Menstrual migraine and menstrual related migraine are treated with the same strategies. One of the important issues in deciding on treatment is frequency of migraine as infrequent migraine is best treated using acute treatments. Studies included in this review have shown a benefit with the use of triptans in doses of 2.5 mg with up to twice daily (with the highest dose of 2.5mg demonstrating better efficacy) dosing for long acting triptans (frovatriptan) and three times a day dosing for short acting triptans (zolmitriptan). The later trials have used longer acting triptans. This treatment is off licence and menstruation needs to be predictable to use this method. The GDG considered that peri menstrual prophylaxis is only required for a small number of people who have regular periods. The co-opted expert considered that oestrogen supplementation e.g. using gels is rarely required even in specialist practice. Women who require contraception and can safely use combined hormonal contraceptives, can manipulate their cycles to reduce the number of periods they have e.g. by tricycling combined hormonal contraception or by reducing the hormone free interval.

Treatment of migraine during pregnancy

1.3.26 Offer pregnant women paracetamol for the acute treatment of migraine. Consider the use of a triptan [9] or an NSAID after discussing the woman's need for treatment and the risks associated with the use of each medication during pregnancy. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG considered all serious adverse events reported for decision making. This recommendation was also made partially on GDG informal consensus. The evidence reviewed was very low quality evidence. The use of NSAID was not reviewed as the GDG agreed this was already established. No economic evidence was identified specifically on the treatment of migraine during pregnancy

- Trade off between clinical benefits and harms

The GDG noted that many people continue to suffer migraine during pregnancy as they avoid medication due to not being certain of the risks. It was agreed that the evidence reviewed did not indicate an increased risk of the use of triptans during pregnancy and therefore people should be made aware of this to avoid suffering unnecessarily. There is not conclusive evidence of safety, but the evidence is reassuring. High doses of aspirin recommended for migraine are considered potentially harmful in pregnancy so should be avoided in pregnancy. The GDG agreed that possible risks NSAID during pregnancy are known and their use should be.

- Other considerations

The reviewed evidence was in people with mild to moderate migraine only. The relative contraindications depending on the stage of pregnancy should be considered when prescribing acute treatments. There is some evidence that migraine often resolves during pregnancy (in 70% of people) [164, 230] which may reduce the need for acute treatment in many people.

1.3.27 Seek specialist advice if prophylactic treatment for migraine is needed during pregnancy. [2012]

- Relative values of different outcomes & Quality of evidence

This recommendation was based on GDG informal consensus.

- Trade off between clinical benefits and harms

The GDG agreed that some people may require prophylaxis during pregnancy, in the absence of evidence for safety of recommended prophylactic treatment during pregnancy, a specialist should be consulted.

Referenzen aus Leitlinien

- 9 Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2008; 48(7):1012-1025. (Guideline Ref ID APOSTOL2008)
- 12 Baker HL, Jr. Cranial CT in the investigation of headache: cost-effectiveness for brain tumors. *Journal of Neuroradiology*. 1983; 10(2):112-116. (Guideline Ref ID BAKER1983)
- 13 Baos V, Ester F, Castellanos A, Nocea G, Caloto MT, Gerth WC et al. Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *International Journal of Clinical Practice*. 2005; 59(3):281-286. (Guideline Ref ID BAOS2005)
- 14 Belam J, Harris G, Kernick D, Kline F, Lindley K, McWatt J et al. A qualitative study of migraine involving patient researchers. *British Journal of General Practice*. 2005; 55(511):87-93. (Guideline Ref ID BELAM2005)
- 15 Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Annals of Emergency Medicine*. 1990; 19(10):1079-1082. (Guideline Ref ID BELL1990)
- 20 Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J et al. Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2004; 291(8):965-973. (Guideline Ref ID BRANDES2004)
- 164 Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia*. 1997; 17(7):765-769. (Guideline Ref ID MAGGIONI1997)
- 230 Silberstein SD. Migraine and pregnancy. *Neurologic Clinics*. 1997; 15(1):209-231. (Guideline Ref ID SILBERSTEIN1997)
- 257 Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2008; 22(10):877-886. (Guideline Ref ID TUCHMAN2008)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020)
am 24.02.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	(migrain*):ti,ab,kw
3	(hemicrania*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.02.2020

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	hemicrania*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))

6	(#5) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.02.2020

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	hemicrania*[Title/Abstract]
4	"Headache Disorders, Primary"[Mesh:NoExp]
5	"Headache Disorders"[Mesh:NoExp]
6	headache[MeSH Major Topic]
7	headache*[Title]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt])

Referenzen

1. **Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B.** Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(1):239-250.
2. **Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al.** Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20(1):57.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 29.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 10.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-584/AM-RL-VI-Off-label-2020-02-29.pdf>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Mai 2019 / 19. September 2019 - Erenumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-411/2019-09-19_Geltende-Fassung_Erenumab_D-407.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. November 2019 - Fremanezumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-462/2019-11-07_Geltende-Fassung_Fremanezumab_D-460.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 - Galcanezumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-450/2019-09-19_Geltende-Fassung_Galcanezumab_D-445.pdf.
7. **Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al.** Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd011616. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>.
8. **Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al.** The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2017;18(1):42.
9. **Huang IH, Wu PC, Lin EY, Chen CY, Kang YN.** Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2019;20(14).

10. **Lattanzi S, Brigo F, Trinkka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al.** Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs* 2019;79(4):417-431.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Addendum to Clinical Guideline 150, Headaches in over 12s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 10.03.2020]. (Clinical Guideline Addendum; Band 150.1). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/addendum-pdf-188258223>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diagnosis and management of headaches in young people and adults [online]. Last updated: 2015. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 25.02.2020]. (Clinical Guideline; Band 150). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-pdf-188258224>.
13. **Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C.** The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;186:105428.
14. **Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al.** Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):58.
15. **Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):6.
16. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of migraine [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2018. [Zugriff: 25.02.2020]. (SIGN Publication; Band 155). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf>.
17. **Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M.** Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;160(4):762-772.
18. **Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, et al.** Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 2019;39(9):1164-1179.
19. **Zhao X, Xu X, Li Q.** Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020 [Epub ahead of print].
20. **Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X.** The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2018;39(12):2097-2106.