



Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Migräne-Prophylaxe)

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

Beschluss vom: 19. September 2019
In Kraft getreten am: 19. September 2019
BAnz AT15.10.2019 B3

Beschluss vom: 21. Oktober 2021
In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021
BAnz AT12.11.2021 B4

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber Topiramat:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-71 und A21-58), sofern nicht anders indiziert.

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

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

Studie HER-MES	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	388	0 (0)	---

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) ²
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 %

2 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) ²
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) ²
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

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

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

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

Studie LIBERTY Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Morbidity					
Symptomatik					
Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	86	26 (30,2)	104	14 (13,5)	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005 ^a
Migräneattacken/ Monat, Reduktion um ≥ 50 % (ergänzend dargestellt)	86	20 (23,3)	104	12 (11,5)	2,02 [1,05; 3,88]; 0,033 ^a

Studie LIBERTY Endpunkt- kategorie Endpunkt	Erenumab + BSC			Placebo + BSC			Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Morbidity							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)^e	86	79,66 (16,80)	2,1 (2,12)	104	77,50 (19,92)	0,76 (1,81)	1,35 [-4,18; 6,88]; 0,630
körperliche Funktion (MPFID)^f							
Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten	86	13,53 (8,13)	-3,17 (0,95)	104	13,98 (8,85)	0,58 (0,81)	-3,74 [-6,09; -1,39]; 0,002 Hedges' g ^g : -0,45 [-0,74; -0,16]
körperliche Beein- trächtigung	86	12,56 (9,30)	-2,05 (0,96)	104	13,03 (9,61)	1,63 (0,82)	-3,68 [-6,08; -1,28]; 0,003 Hedges' g ^g : -0,44 [-0,73; -0,15]

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC			Placebo + BSC			Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten	86	13,92 (8,37)	-2,73 (1,00)	104	14,45 (8,96)	1,01 (0,86)	-3,74 [-6,25; -1,24]; 0,004 Hedges' g ^g : -0,42 [-0,71; -0,14]
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache^f)							
Absentismus ^{h, i}	61	8,88 (14,29)	-2,68 (1,67)	75	7,26 (14,89)	1,21 (2,26)	-3,89 [-9,47; 1,69]; 0,170
Präsentismus ^{h, j}	61	36,23 (24,09)	-11,00 (3,10)	74	33,65 (24,08)	-2,11 (3,18)	-8,88 [-17,50; -0,27]; 0,043 Hedges' g ^g : -0,35 [-0,69; -0,01]
Gesamteinschränkung (Absentismus + Präsentismus) ^{h, k}	61	42,24 (22,81)	-12,61 (3,18)	74	36,26 (25,64)	-1,96 (3,50)	-10,65 [-19,79; -1,51]; 0,023 Hedges' g ^g : -0,34 [-0,68; 0,00]
Aktivitätsbeeinträchtigung ^k	85	42,35 (23,84)	-7,65 (2,71)	104	37,12 (22,63)	0,08 (2,38)	-7,74 [-14,55; -0,93]; 0,026 Hedges' g ^g : -0,32 [-0,47; -0,22]

Studie LIBERTY	Erenumab + BSC		Placebo + BSC		Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^l					
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)					
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	86	44 (51,2)	104	28 (26,9)	1,90 [1,30; 2,77]; < 0,001 ^a
Nebenwirkungen					

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

a: eigene Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).
b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population
d: Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baselinewert, Krankheitsschwere, Visite sowie Wechselwirkung von Behandlung und Visite
e: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab
f: höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab
g: eigene Berechnung des IQWiG
h: Auswertung umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen
i: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, Angabe der Abwesenheitsstunden in %
j: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit, Angabe der Arbeitsstunden mit Beeinträchtigung in %
k: Angaben in %
l: Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers werden die über die Instrumente MPFID und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte der Morbidität zugeordnet.
m: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

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

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

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

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aimovig® (Wirkstoff: Erenumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) 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 € ³
Metoprolol	43,22 € - 61,36 €
Propranolol	122,64 € - 183,96 €
Topiramat	277,07 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A ⁴	3 413,23 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ 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.

⁴ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt