

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) gemäß G-BA Beratung.....	9
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Respondergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC	17
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2018	20
Tabelle 1-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	24

Abbildungsverzeichnis

In Modul 1 sind keine Abbildungen enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test-6
IgG2	Immunglobulin G2
KI	Konfidenzintervall
MPFID	Migraine Physical Function Impact Diary
RR	Relatives Risiko
WPAI	Work Productivity and Activity

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels die Begriffe Aimovig[®], Erenumab und AMG 334 synonym verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Timo Wasmuth
Position:	Leiter HE&OR, Market Access
Adresse:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg
Telefon:	+49 911 273 12498
Fax:	+49 911 273 15498
E-Mail:	timo.wasmuth@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Erenumab
Handelsname:	Aimovig®
ATC-Code:	N02CX07

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität 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, führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Abnahme monatlicher Migränetage.

Durch die gezielte Intervention am CGRP-Rezeptor des CGRP-Signalweges unterscheidet sich Erenumab von konventionellen, systemischen Prophylaxe-Therapien, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden. Somit können spezifisch und zielgerichtet Migräneattacken verhindert und dadurch die Anzahl von Migränetagen reduziert werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Aimovig® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	26.07.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Für kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) gemäß G-BA Beratung

Anwendungsgebiet Kodierung^a A		
Patientenpopulation	Kurzbezeichnung	Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
a	Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin
b	Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:	Valproinsäure ^b oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^c
c	Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:	Best-Supportive-Care (BSC) ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. c: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne. d: als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich ein Zusatznutzen für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat beansprucht, die auf keine der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten medikamentösen Prophylaxe-Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen (= Patientenpopulation c). Dieser Zusatznutzen wurde anhand der Ergebnisse der LIBERTY-Studie, in die Patienten, die zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, eingeschlossen wurden, nachgewiesen. In dieser Studie wurde eine Erenumab-Dosierung von 140 mg/monatlich für den Vergleich gegenüber BSC eingesetzt. Der G-BA hat in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 28. September 2017 ausgeführt, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei CM)) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor Best-Supportive-Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die Behandlung mit Best-Supportive-Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Weiterhin kann die beschriebene Patientenpopulation der LIBERTY-Studie nach Angaben des G-BA als hinreichende Annäherung an die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmte Patientenpopulation c angesehen werden, so dass Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie akzeptabel erscheint.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Erenumab wird für die Patientenpopulation c, d. h. für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat beansprucht, die auf keine der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten medikamentösen Prophylaxe-Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Der Nachweis des Zusatznutzens beruht auf den Vergleich von Erenumab zu BSC in der LIBERTY-Studie bei erwachsenen Migränepatienten mit

- Therapieversagen auf 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen: Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) UND
- Therapieversagen auf eine und Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol oder Metoprolol, Topiramate, Flunarizin UND
- Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte in der Gesamtpopulation der LIBERTY-Studie (Population I) und der G-BA-Population (Population II) geprüft, die alle Patienten der Gesamtstudienpopulation umfasst, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen.

Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

In der LIBERTY-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Die Verbesserung der Migränesymptome wurde anhand der Migränetage/Monat, Migräneattacken/Monat und der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat untersucht.

Die Ergebnisse zur Morbidität zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Erenumab gegenüber BSC konsistent über die beiden Populationen und alle unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,21 [1,31; 3,71]	0,003
	Population II	RR = 2,25 [1,25; 4,03]	0,007
Migränetage/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 2,92 [1,08; 7,85]	0,034
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,01 [1,11; 3,64]	0,021
	Population II	RR = 2,02 [1,05; 3,88]	0,036
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 3,82 [1,09; 13,36]	0,036
	Population II	RR = 6,05 [1,36; 26,86]	0,018

Response: RR > 1 steht für höherer Responderraten unter Erenumab
 Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie
 Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen zusätzlich konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung in den Endpunkten **Migränetage/Monat**, **Migräneattacken/Monat** und eine signifikant stärkere Reduktion der Tage mit **migränespezifischer Akutmedikation/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beobachtete Überlegenheit von Erenumab gegenüber BSC hinsichtlich der Verringerung der Migränefrequenz eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik in beiden betrachteten Populationen zeigt. Die Ergebnisse zur Reduktion der Migränehäufigkeit können als robust betrachtet werden, da sie sich konsistent in beiden Populationen über weitestgehend alle Endpunktoperationalisierungen hinweg zeigen und auch in der zahlenmäßig kleineren Population II bestätigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen Fragebögen Headache Impact Test-6 (HIT-6) und Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) sowie der generischen visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D-5L untersucht.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen einen klinisch relevanten Vorteil von Erenumab konsistent über die beiden Populationen und die unterschiedlichen Operationalisierungen des HIT-6 und MPFID hinweg. Tabelle 1-9 gibt einen Überblick über die zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen statistisch signifikanten Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Responderergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,74 [1,22; 2,47]	0,002
	Population II	RR = 1,90 [1,30; 2,77]	0,001
MPFID Response Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,65 [1,13; 2,39]	0,009
	Population II	RR = 1,60 [1,03; 2,46]	0,035
MPFID Response Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,95 [1,28; 2,99]	0,002
	Population II	RR = 1,97 [1,20; 3,24]	0,007
Response: RR > 1 steht für höherer Responderraten unter Erenumab Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.			

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen in diesem schwer betroffenen Patientenkollektiv unter Erenumab im Vergleich zu BSC konsistent eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Kopfschmerzen. Dies zeigte sich anhand der höheren Anzahl an Patienten im Erenumab-Arm, die im HIT-6 eine klinisch relevante Verbesserung um mind. 5 Punkte erzielten.

Die Ergebnisse aus dem **MPFID** zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität von Migränepatienten unter Behandlung mit Erenumab: Die Responderanalysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Erenumab. So erreichten mit Erenumab behandelte Patienten beider Populationen signifikant häufiger eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte hinsichtlich der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten und der physischen Beeinträchtigung (doppelt so häufig in beiden Populationen).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum HIT-6 und MPFID, eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung unter Erenumab.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten

Ergänzend wurde die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Headache) zu Kopfschmerzen untersucht.

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen des **WPAI-Headache** konsistent eine stärkere Verbesserung der durch Kopfschmerzen beeinträchtigten Arbeitsproduktivität und Freizeitaktivitäten unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Populationen statistisch signifikant. Auch hinsichtlich der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Präsentismus und Absentismus) aufgrund von Kopfschmerzen zeigt die Analyse für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber BSC. Der signifikant positive Effekt von Erenumab auf die Lebensqualität von Migränepatienten wird somit von den Ergebnissen aus dem WPAI-Headache unterstützt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab wurden anhand der Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, untersucht.

Die Analysen zeigen, dass Erenumab über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau verfügt und sehr gut verträglich ist. Dieser Befund ist konsistent über die beiden Populationen hinweg. Die Raten der unerwünschten Ereignisse insgesamt sowie der spezifischen Ereignisse wie Reaktionen an der Einstichstelle waren jeweils ähnlich hoch wie unter BSC. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Erenumab bei zwei Patienten und unter BSC bei einem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten lediglich unter BSC bei zwei Patienten auf. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere zeigt die Subgruppenanalyse in keinem Endpunkt einen Beleg für eine mögliche Interaktion. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Eine Subgruppenanalyse nach Land ist aufgrund der hohen Anzahl an beteiligten Ländern und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

niedrigen Patientenzahlen in einem Großteil der Länder nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll interpretierbar. Deswegen wird auf die Darstellung hier verzichtet.

Somit besteht der Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet Kodierung ^a A		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Patientenpopulation	Kurzbezeichnung	
a	Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie.	nein
b	Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	nein
c	Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insgesamt zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Erkrankung. Damit ergibt sich für Erenumab im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV aus der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei erwachsenen Migränepatienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) (Patientenpopulation c).

Der **beträchtliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Erenumab versus BSC in der LIBERTY-Studie (Evidenzstufe 1b) hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Erenumab verfügt dabei über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Erenumab ist BSC hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Erenumab patientenrelevante Verbesserungen im Sinne einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränehäufigkeit unabhängig davon, ob Tage oder Attacken gezählt werden. Aufgrund der hohen erlebten Beeinträchtigung der Patienten während einer Attacke und der zum Teil sehr schwerwiegenden Symptomatik ist bereits eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 50 % medizinisch als relevant einzustufen. Darüber hinaus zeigte sich unter Erenumab deutlich häufiger eine 75 %ige Reduktion der Migränesymptomatik gegenüber einer Behandlung mit BSC. Es wird folglich ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen für die Nutzenkategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Neben der signifikanten Reduktion der Migränetage und Migräneattacken pro Monat unter Erenumab zeigt sich eine signifikant stärker ausgeprägte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu BSC. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Erenumab eine klinisch relevante HIT-6-Response. Dieses Zielkriterium entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung der kopfschmerzbedingten Einschränkung der beruflichen und täglichen Aktivitäten und spiegelt somit eine für den Patienten spürbare Linderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität wider. In den beiden Domänen des MPFID erreichte ebenfalls ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Erenumab eine klinisch relevante Response. Aus der Größe und Relevanz dieser Effekte wird für diese Nutzenkategorie insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden jeweils durch statistisch signifikante Effekte in weiteren Endpunkten gestützt. Außerdem sind die beobachteten positiven Effekte von Erenumab konsistent in beiden betrachteten Populationen vorhanden.

Erenumab verfügt zudem über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau: Die Raten der unerwünschten Ereignisse insgesamt sowie der spezifischen Ereignisse wie Reaktionen an der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einstichstelle waren jeweils ähnlich hoch wie unter BSC. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Erenumab bei zwei Patienten und unter BSC bei einem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten lediglich unter BSC bei zwei Patienten auf. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Befund ist konsistent über die beiden Populationen hinweg.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1-11.

Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. BSC	
	Population I	Population II
Migränetage/Monat 50 %-Response	++	++
Migränetage/Monat 75 %-Response	+	=
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	++	+
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	+	+++
HIT-6-Response, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	++	++
MPFID Response; Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	++	+
MPFID Response; Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	++	++
+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT +: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT =: Kein Zusatznutzen nachweisbar		

Eine mögliche Modifikation der positiven Effekte unter Erenumab durch Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere der Patienten erscheint unwahrscheinlich, da die Interaktionstests keinen Beleg dafür ergaben. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Die grundlegende Übereinstimmung der Ergebnisse der kleineren und nach G-BA-Kriterien definierten Population II mit denen der Gesamtpopulation lässt auf eine hohe Robustheit der Daten insgesamt schließen. Bei der Studienpopulation der LIBERTY-Studie handelt es sich um ein hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung typisches Kollektiv für eine deutsche Migränepopulation. Somit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen, der laut AM-NutzenV als „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ definiert ist. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c (Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)).

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen, bewertet. Der G-BA hat die Zielpopulation in die drei Patientenpopulationen a-c eingeteilt. Diese Populationen sind in Abschnitt 1.4 (zweckmäßige Vergleichstherapie) dargestellt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Migränepatienten leiden unter starken Beeinträchtigungen im täglichen Leben, beruflich wie privat. Demgegenüber zeigt sich jedoch, dass viele Migränepatienten nicht oder nicht mehr zum Arzt gehen oder keine optimale prophylaktische Behandlung mit ausreichender Adhärenz erhalten. Obwohl es für die Prophylaxe-Therapie der Migräne einige zugelassene und Off-label-Medikamente gibt, reichen sie oft nicht für ein erfolgreiches Migränemanagement aus. Es bestehen Einschränkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz, Kontraindikationen etc., woraus ein relevanter Bedarf an wirksameren und/oder besser verträglichen Therapiealternativen resultiert.

Ziel der prophylaktischen Behandlung der Migräne ist eine möglichst weitgehende Reduktion der Migränetage, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung. Zudem ist auch eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung. Diese Therapieziele können durch Erenumab erreicht werden. Durch die gezielte Intervention am CGRP-Rezeptor des CGRP-Signalweges unterscheidet sich Erenumab von konventionellen, systemischen Therapien, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden. Somit kann spezifisch und zielgerichtet die Anzahl der Migränetage signifikant verringert werden. Ebenso zeigen sich unter Erenumab signifikant positive Effekte hinsichtlich Lebensqualität sowie einer sehr guten Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erenumab stellt damit eine neue wirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit dar, die zu einem besseren Erreichen der Therapieziele der Migräneprophylaxe beitragen kann, als dies bisher möglich war.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2018

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erenumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten		
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation a • Patientenpopulation b • Patientenpopulation c 	<ul style="list-style-type: none"> 2.363.151 - 2.454.216 10.422 - 10.824 14.300 - 14.851 	<ul style="list-style-type: none"> 2.657.004 - 2.759.393 11.718 - 12.169 16.078 - 16.698
Untere Spanne: Patientenzahlen aus der GKV-Routinedatenanalyse 2017 auf 2018 hochgerechnet. Obere Spanne: Berücksichtigung der angenommenen jährlichen Zuwachsrate von 4 %.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Erenumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten	Patientenpopulation a Migräneprophylaxe bei erwachsenen unbehandelten Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikationen ^a nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.	kein Zusatznutzen nachgewiesen	2.363.151 - 2.454.216
	Patientenpopulation b Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die unten genannten Therapien (Wirkstoffklassen) ^a nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	kein Zusatznutzen nachgewiesen	10.422 - 10.824
	Patientenpopulation c Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der unten genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ^b ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	beträchtlich	14.300 - 14.851
a: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramal, Amitriptylin b: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramal, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (entsprechend Zulassung nur für chronische Migräne)			

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Aimovig® (Erenumab) 70 mg alle 4 Wochen	Patientenpopulationen a + b	Arzneimittel: 8.312,79 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 8.409,95	Arzneimittel: 19.731.013.898,67 – 20.491.359.861,60 Zusatzkosten: 230.616.352,68 – 239.503.286,40 Summe: 19.961.630.251,35 – 20.730.863.148,00
Aimovig® (Erenumab) 140 mg alle 4 Wochen	Patientenpopulationen a + b + c	Arzneimittel: 16.625,58 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 16.722,74	Arzneimittel: 39.699.773.591,34 – 41.229.626.211,78 Zusatzkosten: 232.005.740,68 – 240.946.209,56 Summe: 39.931.779.332,02 – 41.470.572.421,34
a: Der Verordnungsanteil von 70 mg versus 140 mg Erenumab im Versorgungsalltag ist nicht bekannt. Die Angabe der Jahrestherapiekosten erfolgt daher getrennt nach Dosierung. Die tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für Erenumab liegen zwischen den für 70 mg und 140 mg angegebenen Kosten (Berücksichtigung der vollständigen Patientenpopulationen a + b bei beiden Dosierungen aufgrund des unbekanntes Dosissplits).			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
19.961.630.251,35 – 41.470.572.421,34
Der Verordnungsanteil von 70 mg versus 140 mg Erenumab im Versorgungsalltag ist nicht bekannt. Die tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für Erenumab liegen zwischen den in Tabelle 1-14 für 70 mg und 140 mg angegebenen Kosten (Berücksichtigung der vollständigen Patientenpopulationen a + b bei beiden Dosierungen aufgrund des unbekanntes Dosissplits).

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aimovig® (Erenumab) 140 mg alle 4 Wochen	Patientenpopulation c	Arzneimittel: 16.625,58 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 16.722,74	Jahr 1: Arzneimittel: 83.211.027,90 – 86.419.764,84 Zusatzkosten: 486.285,80 – 505.037,68 Summe: 83.697.313,70 – 86.924.802,52
Unter Annahme eines Versorgungsanteils von 35 % im ersten Jahr nach Markteinführung (Anzahl der GKV-Patienten in Patientenpopulation c: 14.300 – 14.851): 5.005 – 5.198 GKV-Patienten			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol 100 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 43,00 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 95,00	Arzneimittel: 101.615.493,00 – 105.531.288,00 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 224.499.345,00 – 233.150.520,00
Metoprolol 100 mg zweimal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 85,99 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 137,99	Arzneimittel: 203.207.354,49 – 211.038.033,84 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 326.091.206,49 – 338.657.265,84
Metoprolol retard 100 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 54,97 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 106,97	Arzneimittel: 129.902.410,47 – 134.908.253,52 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 252.786.262,47 – 262.527.485,52

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol retard 200 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 61,14 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 113,14	Arzneimittel: 144.483.052,14 – 150.050.766,24 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 267.366.904,14 – 277.669.998,24
Propranolol 80 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 70,41 Zusatzkosten: 61,96 Summe: 132,37	Arzneimittel: 166.389.461,91 – 172.801.348,56 Zusatzkosten: 146.420.835,96 – 152.063.223,36 Summe: 312.810.297,87 – 324.864.571,92
Propranolol 40 mg dreimal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 183,30 Zusatzkosten: 61,96 Summe: 245,26	Arzneimittel: 433.165.578,30 – 449.857.792,80 Zusatzkosten: 146.420.835,96 – 152.063.223,36 Summe: 579.586.414,26 – 601.921.016,16
Flunarizin 5 mg (Patienten über 65 Jahre) (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate bis tägliche Gabe für 6 Monate) ^b	Patienten- population a	Arzneimittel: 39,72 – 52,96 Zusatzkosten: 48,58 Summe: 88,30 – 101,54	Arzneimittel: 93.864.357,72 – 129.975.279,36 Zusatzkosten: 114.801.875,58 – 119.225.813,28 Summe: 208.666.233,30 – 249.201.092,64

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Flunarizin 10 mg (Patienten unter 65 Jahre) (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate bis tägliche Gabe für 6 Monate) ^b	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 64,71 – 86,29 Zusatzkosten: 48,58 Summe: 113,29 – 134,87	Arzneimittel: 152.919.501,21 – 211.774.298,64 Zusatzkosten: 114.801.875,58 – 119.225.813,28 Summe: 267.721.376,79 – 331.000.111,92
Topiramat 100 mg Filmtabletten einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 245,79 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 342,95	Arzneimittel: 580.838.884,29 – 603.221.750,64 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 810.442.635,45 – 841.673.377,20
Topiramat 50 mg Hartkapseln zweimal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 304,41 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 401,57	Arzneimittel: 719.366.795,91 – 747.087.892,56 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 948.970.547,07 – 985.539.519,12
Amitriptylin 25 mg Filmtabletten einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 58,11 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 155,27	Arzneimittel: 137.322.704,61 – 142.614.491,76 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 366.926.455,77 – 381.066.118,32

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Amitriptylin 25 mg Retardkapseln einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 55,22 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 152,38	Arzneimittel: 130.493.198,22 – 135.521.807,52 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 360.096.949,38 – 373.973.434,08
Amitriptylin 75 mg Filmtabletten / Retardkapseln einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 95,52 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 192,68	Arzneimittel: 225.728.183,52 – 234.426.712,32 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 455.331.934,68 – 472.878.338,88
Valproinsäure 500 mg Kapseln einmal täglich	Patientenpopulation b	Arzneimittel: 80,03 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 427,80	Arzneimittel: 834.072,66 – 866.244,72 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 4.458.531,60 – 4.630.507,20
Valproinsäure 500 mg Retardtabletten einmal täglich	Patientenpopulation b	Arzneimittel: 73,64 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 421,41	Arzneimittel: 767.476,08 – 797.079,36 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 4.391.935,02 – 4.561.341,84

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Valproinsäure 500 mg Kapseln dreimal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 240,08 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 587,85	Arzneimittel: 2.502.113,76 – 2.598.625,92 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 6.126.572,70 – 6.362.888,40
Valproinsäure 500 mg Retardtabletten dreimal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 220,92 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 568,69	Arzneimittel: 2.302.428,24 – 2.391.238,08 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 5.926.887,18 – 6.155.500,56
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® 155 Einheiten alle 12 Wochen	Patienten- population b	Arzneimittel: 2.539,52 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 2.636,68	Arzneimittel: 26.466.877,44 – 27.487.764,48 Zusatzkosten: 1.012.601,52 – 1.051.659,84 Summe: 27.479.478,96 – 28.539.424,32
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® 195 Einheiten alle 12 Wochen	Patienten- population b	Arzneimittel: 3.194,88 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 3.292,04	Arzneimittel: 33.297.039,36 – 34.581.381,12 Zusatzkosten: 1.012.601,52 – 1.051.659,84 Summe: 34.309.640,88 – 35.633.040,96
Best-Supportive-Care	Patienten- population c	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden.</p>			

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen IIb und IV des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Aimovig® unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation von Aimovig® (Stand: August 2018) zu berücksichtigen:

Die Behandlung mit Aimovig® sollte von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben. Die Behandlung ist für Patienten vorgesehen, die zu Beginn der Behandlung mit Erenumab mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Jede 140-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen mit jeweils 70 mg verabreicht.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von 3 Monaten auftrat. Bei Patienten, die nach 3 Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, sollte erwogen werden, die Behandlung einzustellen. Es wird empfohlen, nach den ersten drei Monaten der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, ob die Behandlung fortzusetzen ist.

Aimovig® wurde nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Erenumab nicht vom Alter beeinflusst wird. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es ist vorgesehen, dass sich die Patienten nach angemessener Schulung Aimovig® selbst verabreichen. Die Injektionen können auch durch eine andere Person durchgeführt werden, die entsprechend geschult wurde. Die Injektion kann am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms verabreicht werden (der Arm sollte nur gewählt werden, wenn die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Injektion durch eine andere Person erfolgt; siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Injektionen dürfen nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien verabreicht werden. Der gesamte Inhalt der Aimovig®-Fertigspritze/Aimovig®-Fertigpens ist zu injizieren. Jede Fertigspritze/Fertigpens ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrigbleibt. Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung findet sich in den Anwendungshinweisen der Packungsbeilage.

Patienten mit bestimmten schweren Herz- Kreislauf-Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

Die abnehmbare Kappe der Aimovig®-Fertigspritze/des Aimovig®-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit Latexempfindlichkeit zu allergischen Reaktionen führen kann.

Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf die Exposition von gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln erwartet. In Studien mit gesunden Probanden wurde keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norgestimat) oder Sumatriptan beobachtet.

Bislang liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Erenumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Aimovig® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Erenumab in die menschliche Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, ihre Konzentration sinkt bald danach auf niedrige Werte ab. Dementsprechend kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Periode nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig ist, könnte danach die Anwendung von Aimovig® während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.