

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2021

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	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MW	Mittelwert
PCS	Physical Component Summary
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form 36 v2
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Erenumab
Handelsname:	Aimovig®
ATC-Code:	N02CX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42945
Pharmazentralnummer (PZN)	14236568 14292176 14441788 14441794
ICD-10-GM-Code	G43.0 Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne] G43.1 Migräne mit Aura [Klassische Migräne] Inkl.: Migräne: Äquivalente Migräne: Aura ohne Kopfschmerz Migräne: basilär Migräne: familiär-hemiplegisch Migräne: mit: akut einsetzender Aura Migräne: mit: prolongierter Aura Migräne: mit: typischer Aura G43.2 Status migraenosus G43.3 Komplizierte Migräne G43.8 Sonstige Migräne Inkl.: Ophthalmoplegische Migräne Retinale Migräne G43.9 Migräne, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I3594 Common-Migräne I3595 Gewöhnliche Migräne I3593 Migräne ohne Aura

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

I81583 Abdominales Migräne-Syndrom
I84488 Basiläre Migräne
I3597 Echte Migräne
I84600 Familiär-hemiplegische Migräne
I3601 Hemiplegische Migräne
I3598 Klassische Migräne
I3599 Migraine accompagnée
I3600 Migräne im Basilarisgebiet
I84601 Migräne mit akut einsetzender Aura
I3596 Migräne mit Aura
I84648 Migräne mit Aura ohne Kopfschmerzen
I84644 Migräne mit prolongierter Aura
I77054 Migräne-Äquivalent
I77056 Migräne-Status
I28129 Status migraenosus
I3602 Komplizierte Migräne
I76572 Abdominale Migräne
I3604 Chronische Migräne
I3603 Moebius-Krankheit [Ophthalmoplegische Migräne]
I3607 Morbus Moebius [Ophthalmoplegische Migräne]
I3605 Ophthalmoplegische Migräne
I3606 Periodische Lähmung des Nervus ophthalmicus [Ophthalmoplegische Migräne]
I76573 Retinale Migräne
I93640 Moebius-Syndrom
I18419 Halbseitige Kopfschmerzen im Sinne von Migräne
I18418 Hemikranie im Sinne von Migräne
I65924 Idiopathische Migräne
I65471 Migraine
I18412 Migräne
I18417 Migräneanfall
I75550 Migräne-Kopfschmerzen
I18415 Migränesyndrom
I18413 Migräne-Variante
I18416 Migräne-Zephalgie
I18414 Vegetative Migräne

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 1-4 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 1-4: 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 Migränetag 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 1-5 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 1-5: 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Migräne Subpopulation a (auf die sich das Dossier bezieht)^c	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen (Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2020-B-155-z).</p>		

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

Für die hier vorliegende Neubewertung aufgrund von neuer Evidenz anhand der HER-MES-Studie fanden drei Beratungsgespräche statt, welche sich auf die Eignung der HER-MES-Studie (Prüfplancode: CAMG334ADE01; EudraCT-Nummer: 2018-000943-15) für eine Nutzenbewertung bezogen haben und für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant sind: Beratungsanforderung 2017-B-145, Beratungsanforderung 2018-B-039, Beratungsanforderung 2018-B-155.

Die vorliegende Nutzenbewertung reflektiert die derzeit aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Erenumab (2020-B-115-z). Somit ergibt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab in der Subpopulation a, die Gegenstand dieses Dossiers ist:

- Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde **Topiramamat** als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde somit gefolgt.

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 medizinische Nutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen, gilt mit der Zulassung als belegt. Der medizinische Zusatznutzen der Subpopulation a wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate anhand der HER-MES-Studie bewertet.

In der Mortalität zeigt die HER-MES-Studie keinen Unterschied zwischen Erenumab und Topiramate; es traten keine Todesfälle auf.

In der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramate hinsichtlich der Migränetage/Monat:

- Die Auswertung der Veränderung der Migränetage/Monat zwischen Baseline und dem ersten Monat bzw. den letzten drei Monaten der doppelblinden Behandlungsphase zeigt jeweils eine statistisch signifikant höhere Reduktion der monatlichen Migränetage unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate. Auch hinsichtlich der 50 %-Responderrate nach einem Monat sowie in den letzten drei Monaten vor Studienende (Monat 4-6) ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramate in den Endpunkten HIT-6 und SF-36:

- Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate. Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen. Die ergänzend dargestellte 6,3-Punkte-Schwelle (gemäß IQWiG-Methodenpapier abgeleitet) bestätigt die signifikante Überlegenheit von Erenumab.
- Sowohl im PCS als auch im MCS des SF-36 zeigt sich am Ende der doppelblinden Behandlungsphase eine statistisch signifikant höhere Zunahme des jeweiligen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Summenscores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate. Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen.

Hinsichtlich Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse in den Endpunkten Behandlungsabbruch und UE:

- Der Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abbrechen, sowie der Anteil an Patienten, die die Behandlung aufgrund jeglicher Ursache abbrechen, ist unter der Behandlung mit Topiramate statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Erenumab.
- Unter Erenumab traten statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads und weniger schwere UE auf als unter Topiramate.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES		Erenumab vs. Topiramate	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität^a			
Morbidität			
Migränetage/Monat	Veränderung ab Baseline (Monat 1)	MW-Differenz = -1,57 [-2,19; -0,94]	<0,001
	Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	MW-Differenz = -1,84 [-2,43; -1,25]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 1)	RR = 1,71 [1,36; ,14]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 4-6)	RR = 1,78 [1,50; 2,11]	<0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
HIT-6	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = -3,16 [-4,26; -2,06]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,34 [1,20; 1,50]	<0,001
	6,3-Punkte-Responderrate ^b	RR = 1,41 [1,24; 1,61]	<0,001
SF-36, PCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 1,86 [0,96; 2,75]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,28 [1,08; 1,51]	0,004
SF-36, MCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 2,19 [1,04; 3,33]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,51 [1,14; 2,00]	0,004
Nebenwirkungen			
Behandlungsabbruch	aufgrund von UE	RR = 0,27 [0,20; 0,37]	<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	aufgrund jeglicher Ursache	RR = 0,34 [0,26; 0,45]	<0,001
UE	gesamt	RR = 0,94 [0,89; 0,98]	0,006
	schwere UE	RR = 0,55 [0,33; 0,92]	0,024
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; UE: Unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko. a: Es traten keine Todesfälle auf. b: Diese Operationalisierung wurde aus formalen Gründen ergänzend dargestellt.			

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Migräne Subpopulation a	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)

Die Ergebnisse der HER-MES-Studie zeigen einen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate in der Subpopulation a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. Topiramate
Mortalität	
• Todesfälle gesamt ^a	=
Morbidität	
• Migränetag/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	+
• Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 4-6)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• HIT-6 – Veränderung ab Baseline	+
• HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate	+
• HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate ^b	+
• SF-36, PCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, PCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, PCS – 9,4-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, PCS – 11,2-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, MCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, MCS – 9,6-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – 12,5-Punkte-Responderrate ^b	=
Nebenwirkungen	
• Behandlungsabbruch aufgrund von UE	+
• Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache	+
• UE gesamt	+
• schwere UE	+
• SUE	=
• UE von besonderem Interesse	=
<p>HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Es sind keine Todesfälle aufgetreten.</p> <p>b: Diese Operationalisierungen wurden aus formalen Gründen ergänzend dargestellt.</p> <p>+ Statistisch signifikanter Vorteil von Erenumab.</p> <p>= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein Unterschied zwischen Erenumab und Topiramate; in der HER-MES-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.
- Erenumab ist Topiramate hinsichtlich der Reduktion der Migränetage/Monat statistisch signifikant überlegen (Morbidität).
- In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl im HIT-6 als auch in beiden Summenscores des SF-36 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramate.
- Sowohl hinsichtlich der Behandlungsabbrüche als auch generell im Auftreten von Nebenwirkungen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Erenumab zwischen den beiden untersuchten Therapien zu beobachten.
- Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlungsstatus und Studienzentrum.

Die Aussagekraft der randomisierten kontrollierten Studie HER-MES, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch; die Ergebnisse sind für eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Bewertung umfasst Patienten, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen und entweder noch behandlungsnaiv sind oder auf bis zu drei Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und/oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) nicht ausreichend angesprochen haben (Subpopulation a). Die Studienpopulation ist vom Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst und entspricht der Subpopulation a. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Für die Endpunkte HIT-6 und SF-36 wurden Analysen mit den validierten und präspezifizierten Schwellen dargestellt. Hier zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede zu Gunsten von Erenumab. Ergänzend wurden die Schwellen, die sich aus dem IQWiG-Methodenpapier ableiten lassen, dargestellt. Die Responderanalysen zu PCS und MCS des SF-36 zeigen mit den zusätzlichen höheren Schwellen keine signifikante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramate. Das stellt jedoch den Zusatznutzen aus den validierten und präspezifizierten Schwellen nicht in Frage.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 2 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie die „für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ zeigt sich in der Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramate insbesondere in den statistisch signifikant höheren Anteilen an Patienten mit relevanter Reduktion der Migränetage/Monat und verbesserter Lebensqualität. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„bedeutsame Vermeidung“ von Nebenwirkungen zeigt sich in den statistisch signifikant niedrigeren Patientenanteilen mit UE insgesamt und Behandlungsabbrüchen wegen UE.

Auf Basis der beobachteten statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation a im relevanten Anwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen im hier relevanten Anwendungsgebiet ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

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)

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments sind Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen. Das vorliegende Dossier bezieht sich somit ausschließlich auf Patienten der vom G-BA definierten **Subpopulation a**. Diese umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet der Migräne (Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat), abzüglich der Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

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)

Therapeutischer Bedarf

Migränepatienten leiden unter starken Beeinträchtigungen im täglichen Leben, beruflich wie privat. Trotzdem gehen viele Migränepatienten nicht oder nicht mehr zum Arzt und erhalten keine optimale prophylaktische Behandlung mit ausreichender Adhärenz. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der nicht-diagnostizierten Migränepatienten bei ca. 50-60 % liegt.

Die Daten zur Versorgungssituation bestätigen, dass nur ein geringer Anteil der diagnostizierten Migränepatienten, die für eine Prophylaxe-Therapie in Frage kommen, eine solche anwenden. In der EuroLight-Studie erhielten nur 1,6 % bis 13,7 % derjenigen Patienten, die für eine Prophylaxe in Frage kamen, Prophylaktika. Zudem ergab eine Analyse einer deutschen Kopfschmerzambulanz, dass selbst bei schwer betroffenen Patienten mit durchschnittlich 12 Migränetagen pro Monat 53 % noch nie ein Prophylaktikum angewendet haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektive und sichere Prophylaxe-Therapie.

Bedarfsdeckung durch Erenumab

Ziel der prophylaktischen Behandlung der Migräne ist eine möglichst weitgehende Reduktion der Migränetage, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung. Außerdem ist eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung. Diese Therapieziele können durch Erenumab aufgrund der signifikant positiven Effekte hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit erreicht werden.

Der CGRP-Signalweg stellt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne dar. Erenumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des Neuropeptids CGRP (calcitonin gene-related peptide) und inhibiert den CGRP-Signalweg.

Erenumab stellt damit eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit mit raschem Wirkeintritt für Patienten dar, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Migräne Subpopulation a	1.540.098 – 1.568.758
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Migräne	Subpopulation a	beträchtlich	1.540.098 – 1.568.758
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Migräne	6.090,12
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Migräne	Metoprolol 100 mg	Subpopulation a ^b	93,94
A	Migräne	Metoprolol 200 mg	Subpopulation a ^b	137,15
A	Migräne	Propranolol 80 mg	Subpopulation a ^b	183,60
A	Migräne	Propranolol 120 mg	Subpopulation a ^b	244,92
A	Migräne	Flunarizin 5 mg	Subpopulation a ^b	75,91
A	Migräne	Flunarizin 10 mg	Subpopulation a ^b	109,84
A	Migräne	Topiramat 100 mg	Subpopulation a ^b	358,51
A	Migräne	Amitriptylin 25 mg	Subpopulation a ^b	139,77
A	Migräne	Amitriptylin 75 mg	Subpopulation a ^b	184,66
A	Migräne	Clostridium botulinum Toxin Typ A	Subpopulation a ^b	3.513,54

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Subpopulation a entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Dossier.

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 Anhang IID des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Insbesondere sind die folgenden Punkte der Fachinformation 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 mit mindestens vier Migränetage pro Monat vorgesehen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle vier Wochen, wobei manche Patienten von 140 mg alle vier Wochen profitieren können.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von drei Monaten auftrat. Bei Patienten, die nach drei Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, sollte erwogen werden, die Behandlung einzustellen.

Weder bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) noch bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung erforderlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig® bei Kindern unter 18 Jahren liegen bisher keine Daten vor.

Nach angemessener Schulung können sich die Patienten Aimovig® selbst verabreichen. Die Injektionen können auch durch eine andere entsprechend geschulte Person durchgeführt werden. Injektionen dürfen nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien verabreicht werden. Jede/r Fertigspritze/Fertigpen ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrigbleibt.

Für Patienten mit bestimmten schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Ausschlag, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen, wurden mit Erenumab nach Markteinführung berichtet. Wenn eine schwere oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist eine geeignete Therapie zu initiieren und die Behandlung mit Erenumab abzubrechen.

Obstipation ist eine häufige Nebenwirkung von Aimovig® und in der Regel von leichter oder mäßiger Intensität. Nach Markteinführung wurde in Verbindung mit Erenumab über Obstipation mit schweren Komplikationen berichtet. In manchen dieser Fälle war eine Hospitalisierung erforderlich, darunter auch Fälle, in denen ein operativer Eingriff notwendig war. Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie eine schwere Obstipation entwickeln. Eine Obstipation sollte umgehend nach klinischem Ermessen behandelt werden. Bei schwerer Obstipation sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die abnehmbare Kappe der Aimovig®-Fertigspritze oder des 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.

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. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Aimovig® während der Schwangerschaft vermieden werden.

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.