



IQWiG-Berichte – Nr. 1161

# **Erenumab (Migräne) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-58  
Version: 1.0  
Stand: 28.07.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.05.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-58

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Henze, Neurologische Praxis Dr. W. Blersch, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Penner
- Charlotte Guddat
- Charlotte Hecker
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler

### **Schlagwörter**

Erenumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT03828539

### **Keywords**

Erenumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT03828539

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	15
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse .....	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	25
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>26</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	30
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>32</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	33
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	33
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>35</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	35
3.2.2 Verbrauch .....	36
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6	Versorgungsanteile .....	38
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>45</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Ergänzende Darstellung der Endpunkte Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) ..</b>	<b>48</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>49</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>53</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>54</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab .....	3
Tabelle 3: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab .....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	12
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate .....	14
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	15
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	16
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	22
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab vs. Topiramate .....	28
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.....	30
Tabelle 15: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 16: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	41
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	48
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate .....	50
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate .....	52
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate.....	52

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test-6
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PCS	Physical Component Summary
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erenumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 29.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat am 11.01.2021 für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Erenumab eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt [1]. Die Neubewertung bezieht sich auf eine Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt) des zugelassenen Anwendungsgebiets unter Einbeziehung der Studie HER-MES.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.



## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [2]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erenumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 29.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich mit Topiramaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für das zugelassene Anwendungsgebiet von Erenumab 2 Teilpopulationen. Für die vorliegende Bewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, relevant. Für diese hat der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder <b>Topiramaten</b> oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den benannten Optionen Topiramaten aus. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter

Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie HER-MES.

Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Erenumab mit Topiramaten verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat in mindestens 2 unterschiedlichen Migräneattacken eingeschlossen, die entweder therapienaiv waren oder auf bis zu 3 der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben oder für die diese Wirkstoffe nicht geeignet sind: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin.

Insgesamt wurden in die Studie 777 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Erenumab (N = 389) oder einer Behandlung mit Topiramaten (N = 388) zugeteilt. Die Anwendungen von Erenumab und Topiramaten in der Studie entsprechen mit Ausnahme der nicht erlaubten Dosisreduktion (siehe unten) den Angaben der jeweiligen Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie HER-MES die höchste individuell verträgliche Dosis von Erenumab bzw. Topiramaten. Im Topiramatenarm bestand zwar die Möglichkeit, die Dosistitration beim Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verlängern oder die angestrebte Zieldosis zu verringern. Die einmal erreichte Dosis von Topiramaten (und Erenumab) durfte während der Studie jedoch nicht wieder reduziert werden. Beim Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt dies eine Einschränkung in den Handlungsmöglichkeiten der Prüferin bzw. des Prüfers dar, wodurch die Rate an Abbrüchen wegen UEs beeinflusst worden sein kann.

Der pU gibt an, dass die Patientinnen und Patienten im Topiramatenarm die Therapie am häufigsten bereits während der ersten 6 Wochen abbrechen. Nachdem die Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen, sollten sie weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen. Die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war jedoch nicht erlaubt. Folglich erhielten die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, über einen längeren Zeitraum der Studie keine Migräneprophylaxe.

Zusammenfassend ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Diese Unsicherheit wird bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Erenumabarm durchschnittlich 21,8 Wochen und im Topiramatararm durchschnittlich 16,5 Wochen behandelt und bis zum Studienende beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie waren Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie HER-MES wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ebenso als niedrig eingestuft.

### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die hohe Abbruchrate in der Studie HER-MES (insbesondere im Topiramatararm) spiegelt zwar die geringe Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Praxisalltag wider. Jedoch können die hohen Abbruchraten auch im Studiendesign begründet sein. Im Praxisalltag besteht für Patientinnen und Patienten nach Abbruch einer prophylaktischen Therapie zudem die Möglichkeit einer Folgetherapie. Nach dem Abbruch der Therapie war in der Studie HER-MES jedoch keine prophylaktische Folgetherapie erlaubt. Wie oben beschrieben wird der Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell durch die fehlende Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und die fehlende Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation beeinflusst. Daher lässt sich das Ergebnis der Nutzenbewertung nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

## **Ergebnisse**

### ***Gesamtmortalität***

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Symptomatik (Migränetage/Monat; Reduktion um $\geq 50$ %)***

Es zeigt sich sowohl für den Zeitraum der letzten 3 Monate als auch für den Zeitraum des 1. Monats ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramat. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

#### ***Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6; Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramat. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore (Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte bzw. um  $\geq 9,6$  Punkte)*

Es zeigt sich weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

*Spezifische UEs*

*Erkrankungen des Nervensystems (darin enthalten: Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl), Übelkeit, Ermüdung, Appetit vermindert*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

*Obstipation*

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Obstipation ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive und ein negativer Effekt. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es bei den schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen Hinweise auf einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten. Zudem zeigen sich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen in mehreren Endpunkten Hinweise auf einen geringeren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber zeigt sich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Wie oben beschrieben ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Aufgrund dieser Einschränkungen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Da jedoch nicht davon ausgegangen wird, dass die großen Effekte bei einzelnen unerwünschten Ereignissen (insbesondere Parästhesien) durch Dosisreduktionen massiv verringert würden, ist dieser nicht quantifizierbare Zusatznutzen mindestens beträchtlich. Daher ergibt sich in der Gesamtschau für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der mindestens beträchtlich ist. Das Ergebnis der Nutzenbewertung lässt sich aufgrund der beschriebenen Einschränkungen zudem nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erenumab.

Tabelle 3: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder <b>Topiramaten</b> oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich mit Topiramaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für das zugelassene Anwendungsgebiet von Erenumab 2 Teilpopulationen. Für die vorliegende Bewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, relevant. Für diese hat der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder <b>Topiramaten</b> oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den benannten Optionen Topiramaten aus. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festlegt.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Erenumab (Stand zum 08.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Erenumab (letzte Suche am 03.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Erenumab (letzte Suche am 03.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Erenumab (letzte Suche am 15.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Erenumab (letzte Suche am 12.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang C

Durch die Überprüfung wurde neben der Studie HER-MES zusätzlich die Studie CAMG334A2401 [4,5] identifiziert. Bei der Studie CAMG334A2401 handelt es sich um eine RCT, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 aber weniger als 15 Migränetagen pro Monat und 1 oder 2 vorangegangenen fehlgeschlagenen Migräneprophylaxen eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten erhalten über 52 Wochen entweder Erenumab oder eine andere lokal zugelassene Migräneprophylaxe. Gemäß Registereintrag und Angabe des pU ist die Studie laufend und es liegen noch keine Ergebnisse vor [4]. Das Studienende wird im Oktober 2022 erwartet. Daher wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.



### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
CAMG334ADE01 (HER-MES <sup>d</sup> )	nein	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	nein
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.            b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.            c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen            d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie HER-MES und stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
HER-MES	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene <sup>b</sup> Patientinnen und Patienten mit durchschnittlich $\geq 4$ Migränetagen/Monat über die letzten 3 Monate, die entweder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ therapienaiv sind oder</li> <li>▪ auf bis zu 3 der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben<sup>c</sup> oder dafür nicht geeignet sind<sup>d</sup>: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin</li> </ul>	Erenumab (N = 389) Topiramate (N = 388)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 0–2 Wochen</li> <li>▪ Baselinephase<sup>e</sup>: 4 Wochen</li> <li>▪ Behandlung: 24 Wochen</li> <li>▪ Beobachtung: 4–8 Wochen<sup>f</sup></li> </ul>	79 Zentren in Deutschland 02/2019–07/2020	primär: Behandlungsabbruch wegen UEs sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Alter von <math>\geq 18</math> und <math>\leq 65</math> Jahren zum Screening-Zeitpunkt, bei Ausbruch der Migräne <math>\leq 50</math> Jahre</p> <p>c. Therapieversagen aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (keine bedeutsame Reduzierung der Kopfschmerzhäufigkeit nach Einnahme der entsprechenden Medikation über einen angemessenen Zeitraum [mindestens 2 bis 3 Monate werden von den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation empfohlen] in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Arztes innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening) oder aufgrund von mangelnder Verträglichkeit (dokumentierter Therapieabbruch der entsprechenden Medikation aufgrund unerwünschter Ereignisse zu irgendeiner Zeit vor dem Screening)</p> <p>d. Die Patientin bzw. der Patient wird aufgrund medizinischer Gründe als nicht geeignet für die Therapie betrachtet, solche Gründe können Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen im lokalen Label, in nationalen Leitlinien oder anderen lokal bindenden Dokumenten sein (bestätigt durch den behandelnden Arzt).</p> <p>e. Innerhalb der Baselinephase wurde das Einschlusskriterium der Migränefrequenz (<math>\geq 4</math> Migränetagen/Monat) und die Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs (<math>\geq 80\%</math>) überprüft.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden zu einer Follow-up-Visite 8 Wochen nach der letzten Dosis eingeladen. Patientinnen und Patienten, die die Studie abschlossen, wurden zu einer Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis eingeladen. Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, wurden weiter beobachtet.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Intervention	Vergleich
HER-MES	Erenumab 70 mg oder 140 mg <sup>a</sup> s. c. alle 4 Wochen + Placebo oral 2-mal täglich	Topiramate 50–100 mg <sup>b</sup> oral 2-mal täglich + Placebo s. c. alle 4 Wochen  <b>Titrationphase (6 Wochen)</b> ▪ Woche 1: 25 mg 1-mal täglich abends ▪ ab Woche 2: wöchentliche Erhöhung um 25 mg bis zur höchsten verträglichen Dosis <sup>c</sup> <b>Erhaltungsphase (18 Wochen)</b> ▪ mit der höchsten verträglichen Dosis (50 mg, 75 mg oder 100 mg) <b>Ausschleichen<sup>d</sup> (1 Woche)</b> ▪ nach Visite 199 Reduktion der täglichen Dosis um 50 mg für 1 Woche
keine Dosisreduktionen erlaubt		
<b>Erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin (nicht innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Beginn oder während der Baselinephase)</li> <li>▪ konstante nicht pharmakologische Therapien innerhalb der letzten 3 Monate vor Baseline</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Topiramate, Valproat, Botulinumtoxin Typ A</li> <li>▪ innerhalb von 1 Monat vor Beginn oder während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Medizinprodukt oder sonstige Therapie zur Migräneprophylaxe</li> <li>▫ opioid- oder butalbitalhaltige Analgetika ≥ 4 Tage pro Monat</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie zur Behandlung akuter Migräneattacken</li> </ul>		
<p>a. Bei unzureichendem Ansprechen konnte die Dosis von 70 mg auf 140 mg gesteigert werden. Eine Dosisreduktion von 140 mg zu 70 mg war nicht erlaubt.</p> <p>b. Höchste verträgliche Dosis, die in der Titrationphase erreicht wurde (siehe Erhaltungsphase).</p> <p>c. Einzelne Patientinnen und Patienten konnten eine Dosis länger als eine Woche beibehalten, wenn das für nötig erachtet wurde. Es wurde in der Studie angestrebt, dass die Patientinnen und Patienten durch das Auftitrieren der Topiramatedosis die von der Fachinformation empfohlene Dosis von 100 mg erreichen. Nur wenn das aus Sicherheitsgründen als unmöglich eingeschätzt wurde, konnte die Patientin bzw. der Patient die Erhaltungsphase mit einer niedrigeren Dosis beginnen, um Nebenwirkungen zu vermeiden.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten, die eine tägliche Dosis von 75 mg oder 100 mg einnahmen.</p> <p>CGRP: Calcitonin-gene related peptide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## Studiendesign

Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Erenumab mit Topiramate verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat in mindestens 2 unterschiedlichen Migräneattacken eingeschlossen, die entweder therapienaiv waren oder auf bis zu 3 der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben oder für die diese Wirkstoffe nicht geeignet sind: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin.

Insgesamt wurden in die Studie 777 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Erenumab (N = 389) oder einer Behandlung mit Topiramate

(N = 388) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der Migränetage pro Monat (4 bis 7 / 8 bis 14 /  $\geq 15$ ). Die Studie wurde ausschließlich in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie HER-MES die höchste individuell verträgliche Dosis von Erenumab bzw. Topiramaten. Im Erenumabarm erhielten die Patientinnen und Patienten über 24 Wochen alle 4 Wochen 70 mg oder 140 mg Erenumab. Im Topiramatenarm erhielten die Patientinnen und Patienten nach einer 6-wöchigen Titrationsphase über 18 Wochen 50 mg bis 100 mg Topiramaten. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem in beiden Studienarmen entsprechende Placebopräparate. Im Topiramatenarm bestand zwar die Möglichkeit, die Dosistitration beim Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verlängern oder die angestrebte Zieldosis zu verringern. Die einmal erreichte Dosis von Topiramaten (und Erenumab) durfte während der Studie jedoch nicht wieder reduziert werden. In den jeweiligen Fachinformationen werden keine Einschränkungen zur Dosisreduktion definiert, sodass diese potenziell möglich sind [9,10]. Die nicht erlaubte Dosisreduktion in der Studie HER-MES schränkt beim Auftreten unerwünschter Ereignisse somit die Handlungsmöglichkeiten der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes ein und könnte damit die Rate an Abbrüchen wegen UEs beeinflussen.

Nach einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung sollten die Patientinnen und Patienten weiterhin in der Studie bleiben und ihr Migränetagebuch ausfüllen. Die Einnahme anderer Migräneprophylaxen als Folgetherapie war jedoch nicht erlaubt. Der pU gibt an, dass die Patientinnen und Patienten im Topiramatenarm die Therapie am häufigsten bereits während der ersten 6 Wochen abbrachen. Folglich erhielten diese Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, über einen längeren Zeitraum der Studie keine Migräneprophylaxe. Die Patientinnen und Patienten durften lediglich ihre Therapie zur Behandlung akuter Migräneattacken fortführen.

Zusammenfassend ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Diese Unsicherheit wird bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Erenumabarm durchschnittlich 21,8 Wochen und im Topiramatenarm durchschnittlich 16,5 Wochen behandelt und bis zum Studienende beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie waren Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramamat

Studie Charakteristikum Kategorie	Erenumab N <sup>a</sup> = 389	Topiramamat N <sup>a</sup> = 388
<b>HER-MES</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (12,4)	41 (12,4)
Geschlecht [w / m], %	85 / 15	86 / 14
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	383 (98,7)	387 (99,7)
schwarz	0 (0)	0 (0)
asiatisch	1 (0,3)	0 (0)
unbekannt	1 (0,3)	0 (0)
sonstige	3 (0,8)	1 (0,3)
Alter beim erstmaligen Auftreten der Migräne [Jahre], MW (SD)	18,9 (9,6)	18,8 (9,3)
Anzahl der Migränetage [Tage/Monat]		
MW (SD)	10,3 (4,0)	10,5 (3,8)
< 4, n (%)	2 (0,5)	0 (0)
4-7, n (%)	94 (24,2)	92 (23,7)
8-14, n (%)	248 (63,9)	254 (65,5)
≥ 15, n (%)	43 (11,1)	42 (10,8)
unbekannt, n (%)	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, gemessen anhand des HIT-6, MW (SD)	63,7 (4,2)	63,9 (4,0)
Anzahl der Kopfschmerztage [Tage/Monat], MW (SD)	11,4 (4,2)	11,5 (4,1)
Akute Kopfschmerzmedikation, n (%)		
keine	10 (2,6)	10 (2,6)
jegliche akute Medikation	378 (97,4)	378 (97,4)
migränenspezifisch	304 (78,4)	320 (82,5)
nicht migränenspezifisch	74 (19,1)	58 (14,9)
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)		
jegliche	156 (40,2)	159 (41,0)
1 fehlgeschlagen	115 (29,6)	123 (31,7)
2 fehlgeschlagen	37 (9,5)	31 (8,0)
3 fehlgeschlagen	4 (1,0)	5 (1,3)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)	55 (14,1)	157 (40,5)
Studienabbruch, n (%)	16 (4,1)	22 (5,7)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war das Auftreten unerwünschter Ereignisse (Erenumab: 76 %, Topiramamat: 96 %)		
HIT-6: Headache Impact Test-6; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren fast ausschließlich kaukasischer Abstammung und im Mittel 41 Jahre alt. Der Anteil von Frauen war mit etwa 86 % höher als der Anteil von Männern.

Die Patientinnen und Patienten hatten im Durchschnitt 10 Migränetage pro Monat. Rund 60 % der Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn keine medikamentöse Migräneprophylaxe und waren somit therapienaiv. Bei den restlichen Patientinnen und Patienten ist zuvor bereits mindestens 1 Migräneprophylaxe fehlgeschlagen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, ist im Topiramatararm mit etwa 40 % deutlich höher als im Erenumabarm (14 %). Der Hauptgrund für den Abbruch der Therapie waren in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramat

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
HER-MES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie HER-MES als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat

- allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramamat

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) <sup>a</sup>	Übelkeit (PT, UEs)	Obstipation (PT, UEs)	Ermüdung (PT, UEs)	Appetit vermindert (PT, UEs)
HER-MES	ja <sup>b</sup>	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. darin enthalten: Parästhesie (PT, UEs), Aufmerksamkeitsstörung (PT, UEs) und Schwindelgefühl (PT, UEs) b. erfasst über die Erhebung der UEs c. Der pU ordnet den über das Instrument HIT-6 erhobenen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. HIT-6: Headache Impact Test-6; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

### **Symptomatik – Migränetage/Monat**

Die Beurteilung des Endpunkts Symptomatik erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage der Migränetage/Monat. Ein Migränetag war in der Studie HER-MES als ein Kalendertag definiert, an dem die Patientin oder der Patient unter Migränekopfschmerzen leidet, unabhängig davon, ob die Schmerzen an diesem Tag beginnen, weiter andauern oder erneut auftreten. Dabei ist Migränekopfschmerz wie folgt definiert: Migräne mit oder ohne Aura von mindestens 30 Minuten Dauer, die mindestens 1 der beiden folgenden Kriterien erfüllt:

- 1) mindestens 2 der folgenden Kopfschmerzcharakteristika:
  - einseitig
  - pochend
  - mittelschwer bis schwer
  - verstärkt durch Anstrengung/körperliche Aktivität
- 2) mindestens 1 der folgenden Begleitsymptome:
  - Übelkeit und / oder Erbrechen
  - Foto- und Phonophobie

Bei Einnahme einer migränespezifischen Akutmedikation während einer Aura oder zur Behandlung der Kopfschmerzen wird dieser Tag als Migränetag gezählt – unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder begleitenden Symptomen.

Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) mehrere Auswertungen vor:

- Analyse der Veränderung in der Anzahl der Migränetage/Monat zwischen Studienbeginn und Monat 1
- Analyse der Veränderung in der Anzahl der Migränetage/Monat zwischen Studienbeginn und den letzten 3 Monaten
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  über den 1. Monat (Responderanalysen)
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  über die letzten 3 Monate (Responderanalysen)

Die Responderanalysen zur Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  sind für die Nutzenbewertung relevant. Bei der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Population handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt. Vor dem Hintergrund der Symptomlast der Patientinnen und Patienten stellt bereits die Reduktion um



≥ 50 % ein angemessenes Responsekriterium dar. In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen für beide Zeiträume eingeschlossen.

### **Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)**

Der HIT-6 ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats [11-13].

Der pU ordnet den HIT-6 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Wie in der ersten Nutzenbewertung von Erenumab beschrieben, ist nicht nachvollziehbar, dass der HIT-6 die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zumindest physisch, psychisch und sozial) abbildet [14]. Aus diesem Grund wird das Instrument der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Der pU legt in seinem Dossier für den HIT-6 mehrere Auswertungen vor:

- Analyse der Veränderung im Gesamtscore des HIT-6 zwischen Studienbeginn und Woche 24
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responderanalysen)
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 6,3 Punkte (Responderanalysen)

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 6,3 Punkte entsprechen bei der vorliegenden Skalenspannweite von 42 Punkten für den HIT-6 diesen Kriterien und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte sind in Anhang A ergänzend dargestellt, da dieses Responsekriterium in früheren Bewertungen in der Indikation Migräne herangezogen wurde [14].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten [17].

Der pU legt in seinem Dossier für den SF-36v2 mehrere Auswertungen vor:

- Analyse der Veränderung im Summenscore des PCS/MCS zwischen Studienbeginn und Woche 24
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (Responderanalysen)
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 9,4$  bzw. 9,6 Punkte (Responderanalysen)
- Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 11,2$  bzw. 12,5 Punkte (Responderanalysen)

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des SF-36 ist anzumerken, dass der pU die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt hat, die er als „in der Praxis erreichbare“ und „theoretische“ Responseschwelle bezeichnet hat. Die vom pU berechnete „in der Praxis erreichbare“ Responseschwelle führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS. Der Ansatz deckt sich mit dem in der Dossierbewertung A20-90 [18] beschriebenen Ansatz unter Berücksichtigung der beobachteten Werte einer Normstichprobe von 2009. Die vom pU vorgelegten Analysen sind daher für die vorliegende Bewertung relevant und werden herangezogen. Der Ansatz nach der „theoretischen“ Responseschwelle kommt zu abweichenden Responseschwellen von 12,5 Punkten für den MCS und 11,2 Punkten für den PCS und basiert wie in A20-90 beschrieben auf einer Minimierung und Maximierung des PCS und MCS auf Basis der Normstichprobe von 2009. Eine ausführliche Erläuterung hierzu ist der Nutzenbewertung A20-90 [18] zu entnehmen.

Die vom pU herangezogenen Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte und um  $\geq 11,2$  bzw. 12,5 Punkte sowie die Analysen zur Veränderung seit Studienbeginn werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Die Responderanalyse zur Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte wird ergänzend in Anhang A dargestellt.

#### **2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) <sup>a</sup>	Übelkeit (PT, UEs)	Obstipation (PT, UEs)	Ermüdung (PT, UEs)	Appetit vermindert (PT, UEs)
HER-MES	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
a. darin enthalten: Parästhesie (PT, UE), Aufmerksamkeitsstörung (PT, UE) und Schwindelgefühl (PT, UE) HIT-6: Headache Impact Test-6; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis												

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte jeweils als niedrig. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials wird zugestimmt.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Im Praxisalltag ist die Adhärenz von Patientinnen und Patienten mit einer Migräneprophylaxe niedrig [19]. Viele Patientinnen und Patienten brechen ihre Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder fehlender Wirksamkeit ab. Die Schulung der Patientinnen und Patienten zu Dosisanpassungen und Therapieerwartungen sowie die Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in Therapieentscheidungen könnten die Adhärenz jedoch verbessern.

Auch in der Studie HER-MES war die Abbruchrate hoch, insbesondere im Topiramatararm brachen 40 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig ab. In beiden Studienarmen waren unerwünschte Ereignisse der Hauptgrund für den Abbruch der Therapie (Erenumab: 76 %, Topiramate: 96 %). Dies spiegelt somit zwar den Praxisalltag wider. Jedoch können die hohen Abbruchraten auch im Studiendesign begründet sein. Im Praxisalltag besteht für Patientinnen und Patienten nach Abbruch einer prophylaktischen Therapie zudem die Möglichkeit einer Folgetherapie. Nach dem Abbruch der Therapie war in der Studie HER-MES jedoch keine prophylaktische Folgetherapie erlaubt. Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben wird der Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell durch die fehlende Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und die fehlende Folgetherapie nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation beeinflusst. Daher lässt sich das Ergebnis der Nutzenbewertung nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse zur bewertungsrelevanten Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die im Dossier dargelegte Zielpopulation hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika, Diagnose und Begleittherapie strukturgleich zur Migränepopulation in Deutschland sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Erenumab mit Topiramaten bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse des Endpunkts Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), operationalisiert über eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte, sind in Anhang A ergänzend dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>HER-MES</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	388	0 (0)	388	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik: Migränetage/Monat					
Reduktion um $\geq 50$ % über die letzten 3 Monate	388 <sup>b</sup>	215 (55,4)	388 <sup>b</sup>	121 (31,2)	1,78 [1,50; 2,11]; < 0,001
Reduktion um $\geq 50$ % über den 1. Monat	388 <sup>c</sup>	147 (37,9)	388 <sup>c</sup>	86 (22,2)	1,71 [1,36; 2,14]; < 0,001
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) <sup>d</sup>	388 <sup>e</sup>	251 (64,7)	388 <sup>e</sup>	178 (45,9)	1,41 [1,24; 1,61]; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 <sup>f</sup>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>g</sup>	388 <sup>h</sup>	93 (24,0)	388 <sup>h</sup>	77 (19,8)	1,21 [0,92; 1,58]; 0,166
psychischer Summenscore (MCS) <sup>i</sup>	388 <sup>h</sup>	45 (11,6)	388 <sup>h</sup>	31 (8,0)	1,45 [0,94; 2,24]; 0,093
<b>Nebenwirkungen</b>					
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
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE), darin enthalten:	388	96 (24,7)	388	253 (65,2)	0,38 [0,31; 0,46]; < 0,001
Parästhesie (PT, UE)	388	17 (4,4)	388	159 (41,0)	0,11 [0,07; 0,17]; < 0,001
Aufmerksamkeitsstö- rung (PT, UE)	388	18 (4,6)	388	63 (16,2)	0,29 [0,17; 0,47]; < 0,001
Schwindelgefühl (PT, UE)	388	28 (7,2)	388	60 (15,5)	0,47 [0,30; 0,71]; < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	388	36 (9,3)	388	71 (18,3)	0,51 [0,35; 0,74]; < 0,001
Obstipation (PT, UE)	388	48 (12,4)	388	12 (3,1)	4,00 [2,16; 7,41]; < 0,001
Ermüdung (PT, UE)	388	44 (11,3)	388	74 (19,1)	0,59 [0,42; 0,84]; 0,003
Appetit vermindert (PT, UE)	388	8 (2,1)	388	40 (10,3)	0,20 [0,09; 0,42]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Wald-Test					
b. Die Werte von 10 (2,6 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 17 (4,4 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
c. Die Werte von 5 (1,3 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 3 (0,8 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
d. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)					
e. Die Werte von 24 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 30 (7,7 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
f. keine Angaben zu Subskalen vorhanden					
g. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)					
h. Die Werte von 25 (6,4 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 33 (8,5 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.					
i. Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)					
HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: Mental Component Summary; 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					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### *Gesamtmortalität*

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramate, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## Morbidität

### *Symptomatik (Migränetage/Monat)*

Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) werden Responderanalysen zur Reduktion um  $\geq 50$  % über die letzten 3 Monate und über den 1. Monat herangezogen.

Es zeigt sich sowohl für den Zeitraum der letzten 3 Monate als auch für den Zeitraum des 1. Monats ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramate. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der pU zieht für diesen Endpunkt darüber hinaus jedoch noch Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

### ***Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)***

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 6,3$  Punkte herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramate. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser den HIT-6 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet. Zudem zieht der pU für den Endpunkt zusätzlich Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn und Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte heran und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen ab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) werden für den körperlichen Summenscore Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte und für den psychischen Summenscore Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte herangezogen.

Es zeigt sich weder im körperlichen noch im psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramate, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn und Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte heranzieht und auf dieser Basis einen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramate, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Spezifische UEs***

*Erkrankungen des Nervensystems (darin enthalten: Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl), Übelkeit, Ermüdung, Appetit vermindert*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems und den darin enthaltenen Ereignissen Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung und Schwindelgefühl sowie für die Endpunkte Übelkeit, Ermüdung und Appetit vermindert jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis aller UEs einen Zusatznutzen ableitet und keine einzelnen Ereignisse betrachtet.

### ***Obstipation***

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab. Es ergibt sich für den Endpunkt Obstipation ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis aller UEs einen Zusatznutzen ableitet und keine einzelnen Ereignisse betrachtet.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Migränetage/Monat (4 bis 7 / 8 bis 14 /  $\geq 15$ )

Die entsprechenden Subgruppenanalysen waren lediglich den Endpunkt Abbruch wegen UEs prädefiniert. Der pU legt jedoch für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen zu den beiden oben genannten Merkmalen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.



Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Fälle mit mindestens einer Nullzelle in einer Subgruppe gibt der  $pU$  an, dass eine Interaktionstestung nicht möglich war. Abweichend hiervon wurde im Falle von Subgruppen mit einer Nullzelle unter Verwendung eines Korrekturterms von 0,5 in beiden Studienarmen ein Test auf aggregierter Eben (Q-Test) in eigener Berechnung durchgeführt.

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, wird der Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell durch die fehlende Möglichkeit einer Dosisreduktion bei unerwünschten Ereignissen und die fehlende Folgetherapie nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation beeinflusst. Aufgrund dieser Einschränkungen in der Anwendung der Therapie ist der Zusatznutzen in der Gesamtabwägung nicht quantifizierbar. Im Folgenden wird ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene ergänzend eingeschätzt (siehe Tabelle 13), für die Gesamtaussage wird das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifiziert.

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Symptomatik (Migränetage/Monat)***

Der Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies wird maßgeblich aus den vorliegenden Werten der Studienpopulation zu Studienbeginn zur allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) abgeleitet. Die Werte zeigen, dass

die Patientinnen und Patienten in der Studie HER-MES zu Studienbeginn eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz hatten (siehe Tabelle 8). Mit dem Instrument HIT-6 wird zwar Kopfschmerz allgemein erhoben und nicht spezifisch Migränekopfschmerz, allerdings wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass aufgrund der Krankheitslast durch Migränekopfschmerz das Instrument HIT-6 zur Einschätzung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten wiesen zudem zu Studienbeginn im Mittel 10 Migränetage pro Monat bzw. 11 Kopfschmerztage pro Monat auf und nahezu alle Patientinnen und Patienten nahmen eine akute Medikation gegen Kopfschmerzen ein. Der Endpunkt wird daher in der Gesamtschau der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einschätzung zur Endpunktkategorie weicht von der des pU ab, der für diesen Endpunkt keine Zuordnung in eine Endpunktkategorie vornimmt.

#### ***Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)***

Der Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) wird in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet. Zur Begründung siehe die Argumentation für die Einstufung der Endpunktkategorie des Endpunkts Symptomatik (Migränetage/Monat). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

#### ***Nebenwirkungen***

Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs gehen nur wenige Ereignisse ein, die als schwerwiegend eingestuft wurden. Darüber hinaus nimmt der pU eine Einteilung in schwere und nicht schwere UEs vor, legt für diese Einteilung jedoch keine Erläuterung vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Bei den Endpunkten zu spezifischen UEs (Erkrankungen des Nervensystems, Übelkeit, Obstipation, Ermüdung, Appetit vermindert) geht nicht hervor, ob die Ereignisse schwerwiegend waren. Der pU legt zudem ebenso wie bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs keine Erläuterung für die Einteilung in schwere und nicht schwere Ereignisse vor. Die Endpunkte werden somit der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet.

Diese Einschätzung zur Endpunktkategorie weicht von der des pU ab, der für die UEs keine Zuordnung in eine Endpunktkategorie vornimmt.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab vs. Topiramate (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Erenumab vs. Topiramate Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik: Migränetage/Monat  Reduktion um $\geq 50$ % über die letzten 3 Monate        Reduktion um $\geq 50$ % über den ersten Monat	55,4 % vs. 31,2 % 1,78 [1,50; 2,11] 0,56 [0,47; 0,67] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis  37,9 % vs. 22,2 % 1,71 [1,36; 2,14] 0,59 [0,47; 0,73] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko $\geq 5$ % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte	64,7 % vs. 45,9 % 1,41 [1,24; 1,61] 0,71 [0,62; 0,81] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 $\leq$ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS)	24,0 % vs. 19,8 % 1,21 [0,92; 1,58] p = 0,166	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	11,6 % vs. 8,0 % 1,45 [0,94; 2,24] p = 0,093	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	2,6 % vs. 4,9 % 0,53 [0,25; 1,12] p = 0,095	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	10,6 % vs. 38,9 % 0,27 [0,20; 0,37] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Erenumab vs. Topiramate (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Erenumab vs. Topiramate Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), darin enthalten:  Parästhesie (PT, UEs)  Aufmerksamkeitsstörung (PT, UEs)  Schwindelgefühl (PT, UEs)	24,7 % vs. 65,2 % 0,38 [0,31; 0,46] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis  4,4 % vs. 41,0 % 0,11 [0,07; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis  4,6 % vs. 16,2 % 0,29 [0,17; 0,47] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis  7,2 % vs. 15,5 % 0,47 [0,30; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UEs)	9,3 % vs. 18,3 % 0,51 [0,35; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UEs)	12,4 % vs. 3,1 % 4,00 [2,16; 7,41] 0,25 [0,13; 0,46] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ermüdung (PT, UEs)	11,3 % vs. 19,1 % 0,59 [0,42; 0,84] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Appetit vermindert (PT, UEs)	2,1 % vs. 10,3 % 0,20 [0,09; 0,42] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Erenumab im Vergleich zu Topiramat

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik (Migränetage/Monat): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ spezifische UEs: Erkrankungen des Nervensystems (darin enthalten: Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl), Übelkeit, Appetit vermindert: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ spezifische UEs: Ermüdung: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UEs: Obstipation: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive und ein negativer Effekt. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es bei den schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen Hinweise auf einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramat. Zudem zeigen sich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen in mehreren Endpunkten Hinweise auf einen geringeren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber zeigt sich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist unklar, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion die unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist außerdem auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, wenn die Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Aufgrund dieser Einschränkungen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Da jedoch nicht davon ausgegangen wird, dass die großen Effekte bei einzelnen unerwünschten Ereignissen (insbesondere Parästhesien) durch Dosisreduktionen massiv verringert würden, ist dieser nicht quantifizierbare Zusatznutzen mindestens beträchtlich. Daher ergibt sich in der Gesamtschau für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der mindestens

beträchtlich ist. Das Ergebnis der Nutzenbewertung lässt sich aufgrund der beschriebenen Einschränkungen zudem nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder <b>Topiram</b> at oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation ist Erenumab angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [9]. Diese Patientinnen und Patienten entsprechen somit der Zielpopulation.

Im Abgleich mit dem vorherigen Verfahren von Erenumab im gleichen Anwendungsgebiet, in dem sich die Zielpopulation aufgrund der vom G-BA damals benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Teilpopulationen unterteilt (siehe Abschnitt 3.1.3), liegen im jetzigen Verfahren 2 Teilpopulationen (siehe nächster Absatz) vor. Für eine trennscharfe Unterscheidung werden die 2 Teilpopulationen in Abschnitt 3.1 der vorliegenden Bewertung jeweils durch die Ergänzung „(neu)“ gekennzeichnet.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Teilpopulationen:

- Teilpopulation a (neu): Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle<sup>1</sup> Migräneprophylaxe infrage kommt, und
- Teilpopulation b (neu): Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:
  - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A.

Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erenumab ist wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse lediglich Teilpopulation a (neu) relevant.

---

<sup>1</sup> Umfasst sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie infrage kommt. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für die chronische Migräne zugelassen [20], wobei dieser Wirkstoff auf Basis von Angaben des G-BA auch für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Teilpopulation a (neu) infrage kommt.

### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass sich der Bedarf für eine prophylaktische Migränetherapie aus dem Leidensdruck der Patientinnen und Patienten hinsichtlich starken Beeinträchtigungen im täglichen Leben ergibt. Seinen Angaben zufolge zeige sich demgegenüber jedoch, dass beispielsweise viele Patientinnen und Patienten keine optimale prophylaktische Behandlung mit ausreichender Adhärenz erhalten. Es bestehe ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektive und sichere Prophylaxetherapie. Aus Einschränkungen hinsichtlich u. a. Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz und Kontraindikationen von zugelassenen und Off-Label-Prophylaktika resultiere ein relevanter Bedarf an wirksameren und/oder besser verträglichen Therapiealternativen.

### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Übereinstimmung mit seiner Beantragung der erneuten Nutzenbewertung ausschließlich für Teilpopulation a (neu). Er stützt sich dabei auf den Beschluss des G-BA zu Erenumab aus dem Jahr 2019 (Änderung von Patientenzahlen) [21].

In den Beschlüssen zu Erenumab sind folgende Anzahlen zu 3 Teilpopulationen ausgewiesen:

- Teilpopulation a (alt): Unbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind
  - ca. 1 428 000 bis 1 445 000 Patientinnen und Patienten [21]
- Teilpopulation b (alt): Erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen
  - ca. 1400 bis 11 000 Patientinnen und Patienten [21]
- Teilpopulation c (alt): Erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen
  - ca. 14 000 bis 15 000 Patientinnen und Patienten [22]

Der pU stellt fest, dass sich die Zielpopulation von Erenumab im jetzigen Verfahren aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Abgleich mit dem vorherigen Verfahren von Erenumab im gleichen Anwendungsgebiet nicht mehr in 3 Teilpopulationen [14,22], sondern nun in 2 Teilpopulationen (siehe Abschnitt 3.1.1) unterteilt. Der pU nimmt an, dass Teilpopulation a (alt) und b (alt) in Summe der jetzigen Teilpopulation a (neu) entsprechen.



Entsprechend seinen Ausführungen summiert der pU die vom G-BA ausgewiesenen Patientenzahlen der damaligen Teilpopulationen a (alt) und b (alt) aus dem Jahr 2019 [21] und ermittelt so 1 429 400 bis 1 456 000 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation a (neu) für das Jahr 2019.

Anschließend prognostiziert der pU die Patientenzahl für das Jahr 2021. Dafür legt der pU eine jährliche Wachstumsrate der Migräne von 3,8 % zugrunde, die er bereits im vorherigen Verfahren zu Erenumab [23] berechnet hat. Der pU ermittelt schließlich 1 540 098 bis 1 568 758 Patientinnen und Patienten in der GKV für Teilpopulation a (neu).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in Teilpopulation a (neu) liegt die Annahme des pU zugrunde, dass die damaligen Teilpopulationen a (alt) und b (alt) in Summe der jetzigen Teilpopulation a (neu) entsprechen. Dieser Einschätzung wird weitgehend gefolgt (siehe Anmerkungen unten zu Unterschieden hinsichtlich Clostridium botulinum Toxin Typ A). Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die von ihm ermittelte Spanne an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Die vom G-BA ausgewiesenen Patientenzahlen für die 2 Teilpopulationen der damaligen Aufteilung beruhen auf einer ergänzenden Bewertung des IQWiG zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Galcanezumab aus dem Jahr 2019 [24]. In dem Addendum [24] erfolgte eine Einschätzung zur Plausibilität der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Angaben aus den 3 bis dato veröffentlichten Nutzenbewertungen inklusive den Angaben in den entsprechenden Dossiers zu Erenumab [14,23], Galcanezumab [25,26] und Fremanezumab [27,28] aus den Jahren 2018 bzw. 2019. Basierend auf den Einschätzungen im Addendum stützt sich die vom G-BA ausgewiesene Spanne für Teilpopulation a (alt) auf die Angaben des pU im Verfahren von Galcanezumab. Für Teilpopulation b (alt) stützt sich die ausgewiesene Spanne auf die Angaben der Verfahren von Galcanezumab (untere Grenze) und Erenumab (obere Grenze). Es ist zu beachten, dass die jeweiligen Anzahlen – wie in den zugehörigen Dossierbewertungen beschrieben [14,26] – in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet sind. Dementsprechend gelten jene Unsicherheiten, die beispielsweise die Anteile der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat betreffen [26], auch für die aktuelle Herleitung der Patientenzahlen durch den pU.

Für Teilpopulation a (neu) zeigt sich im Abgleich mit den damaligen Teilpopulationen a (alt) und b (alt), dass Clostridium botulinum Toxin Typ A nun explizit als weitere zu berücksichtigende Therapie aufgeführt ist. Bei der Herleitung der Patientenzahlen in dem Dossier der Erstbewertung zu Erenumab [23] – und folglich enthalten in der vom pU neu gebildeten Obergrenze der jetzigen Teilpopulation a (neu) – erfolgte keine Einschränkung auf die Verordnung von exakt den vom G-BA damals genannten Wirkstoffklassen [14]. Dadurch wurden zumindest Patientinnen und Patienten mit der Verordnung von Clostridium botulinum Toxin Typ A als 4. Prophylaktikum (mit Abbruch) oder als 5. Prophylaktikum (ohne Abbruch

von dessen Verschreibung) berücksichtigt. Es ist jedoch zu beachten, dass in Teilpopulation a (neu) u. a. zudem Patientinnen und Patienten enthalten sind, die eine Verordnung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bereits früher als das 4. Prophylaktikum oder später als das 5. Prophylaktikum erhalten haben.

In der Gesamtschau kann somit einer Übertragung der Anzahlen von Teilpopulation a (alt) und b (alt) auf Teilpopulation a (neu) – unter Berücksichtigung der genannten Aspekte – weitgehend gefolgt werden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht für den Zeitraum der Jahre 2017 bis 2026 für die Prävalenz der Migräne von einer jährlichen Steigerung um 3,8 % aus. Für den gleichen Zeitraum geht der pU für die Inzidenz der Migräne von einer jährlichen Steigerung um 2,08 % aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Teilpopulation a folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>2</sup> unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [9,10,20,29-31] bzw. den Ausführungen des G-BA [32].

Da in den Fachinformationen von Erenumab und – mit Ausnahme von Flunarizin – den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [9,10,20,29-31] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

---

<sup>2</sup> entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [20]

Für Flunarizin veranschlagt der pU 121 bis 146 Behandlungstage und verweist auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA in dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Erenumab aus dem Jahr 2019 [32]. Der Berechnung liegen die Angaben zur Anfangs- und Erhaltungsdosis sowie die maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten gemäß Ausführungen des G-BA zugrunde [32]. Ungeachtet dessen kann die Anzahl der Behandlungstage höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird [32]. Dies sollte laut Fachinformation nur bei Rückkehr der behandelten Symptome geschehen [33].

### **3.2.2 Verbrauch**

Bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch weitgehend den Fachinformationen [9,10,20,29,31,33], wobei Folgendes zu beachten ist: Für Propranolol ermittelt der pU die Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient auf Basis der üblichen Anfangsdosis. Da gemäß Fachinformation die Dosierung und das Dosierungsintervall individuell ermittelt werden [30], sind die Kosten einer Behandlung mit Propranolol patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Erenumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich unmittelbar aus den Fachinformationen. Beispielsweise veranschlagt der pU für alle Arzneimittel Grundpauschalen bzw. eine hausärztliche Versichertenpauschale. Für Propranolol setzt der pU zudem Kosten zur Kontrolle der Leberwerte an, die gemäß Fachinformation nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten angezeigt sind [30].

Insgesamt sind auf Grundlage der Fachinformationen somit keine der vom pU veranschlagten Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 18 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **Arzneimittelkosten**

Für Erenumab ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 6008,68 €. Seine Berechnung basiert auf der vom ihm ermittelten, ungerundeten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr und ist rechnerisch nachvollziehbar. Unter Zugrundelegung der

Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Für Metoprolol basieren die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten auf der Gabe von 1 Tablette zu 100 mg täglich (untere Grenze) und 2 Tabletten zu je 100 mg (obere Grenze). Für die vom pU berücksichtigte Wirkstärke und Darreichungsform [29] sind die Angaben plausibel. Werden stattdessen  $\frac{1}{2}$  Retardtablette zu 200 mg (untere Grenze) und 1 Retardtablette zu 200 mg (obere Grenze) veranschlagt [34], ergeben sich für die untere und obere Grenze jeweils niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU ausgewiesen.

Für Propranolol liegt den vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten die übliche Anfangsdosis gemäß Fachinformation [30] zugrunde. Davon abweichend sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Flunarizin sind die vom pU für die von ihm veranschlagte Behandlungsdauer ermittelten Arzneimittelkosten unterschätzt, da der pU den packungsbezogenen Verwurf vernachlässigt, der aus der zeitlich begrenzten Therapie resultiert. Bei Berücksichtigung des Verwurfs ergeben sich somit abweichend höhere Arzneimittelkosten. Ergänzend können die Arzneimittelkosten zudem höher ausfallen, sofern nach Beendigung der maximalen Behandlungsdauer zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Für Topiramate sind die vom pU für die berücksichtigte Packung (200 Filmtabletten zu je 50 mg) angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, da laut Fachinformation [10] die empfohlene Gesamttagesdosis von 100 mg auf 2 Dosen zu verteilen ist. Wird stattdessen die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung (200 Filmtabletten zu je 100 mg) – jedoch mit der Notwendigkeit zur Teilung der Filmtabletten – veranschlagt, ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU ausgewiesen.

Für Amitriptylin [31] sind die vom pU für die berücksichtigten Packungen angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Für die untere Grenze können geringere Arzneimittelkosten erzielt werden, wenn anstelle der vom pU angesetzten Gabe von 1 Tablette zu 25 mg pro Tag eine Gabe von  $\frac{1}{2}$  Filmtablette zu 50 mg pro Tag veranschlagt wird.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A basieren die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten auf der von ihm ermittelten, ungerundeten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr. Die Angabe ist rechnerisch nachvollziehbar. Unter Zugrundelegung der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Insgesamt sind auf Grundlage der Fachinformationen keine der vom pU veranschlagten Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen (siehe Abschnitt 3.2.4).

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Für die zu erwartenden Versorgungsanteile der Teilpopulation a geht der pU davon aus, dass u. a. aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien in den Jahren 2022 bis 2024 ca. 3 % bis 5 % der Patientinnen und Patienten mit Erenumab behandelt werden.

Zu Kontraindikationen, die der pU korrekt gemäß Fachinformation (dort Abschnitt 4.3) von Erenumab [9] nennt, liegen laut pU keine Angaben zu deren Häufigkeit vor. Zu Therapieabbrüchen insgesamt bzw. aufgrund von unerwünschten Ereignissen gibt der pU Abbruchraten aus der Studie HER-MES in Höhe von 14 % bzw. 11 % wieder.

Der pU weist zudem darauf hin, dass die Behandlung mit Migräneprophylaktika üblicherweise überwiegend ambulant erfolgt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Erenumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Erenumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder <b>Topiram</b> at oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Erenumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle <sup>b</sup> Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>c</sup>	1 540 098– 1 568 758	Der pU summiert die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen a (alt) <sup>d</sup> und b (alt) <sup>d</sup> aus dem Beschluss zu Erenumab aus dem Jahr 2019 [21] und veranschlagt eine jährliche Wachstumsrate von 3,8 % bis zum Jahr 2021. Dem Vorgehen des pU liegt seine Annahme zugrunde, dass die Teilpopulationen a (alt) und b (alt) in Summe der jetzigen Teilpopulation a entsprechen. Dieser Einschätzung wird weitgehend gefolgt. Die vom pU ermittelte Spanne ist jedoch mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Umfasst sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>e</sup> unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie infrage kommt.</p> <p>c. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>e</sup>) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>d. Eine Übersicht der in den Beschlüssen zu Erenumab [21,22] ausgewiesenen Anzahlen der damals in 3 Teilpopulationen unterteilte Zielpopulation findet sich in Abschnitt 3.1.3.</p> <p>e. entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [20]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Erenumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>c</sup>	6008,68	81,44	0	6090,12	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Metoprolol	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>c</sup>	43,22–86,43	50,72	0	93,94–137,15	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU berücksichtigte Wirkstärke und Darreichungsform (100 mg; 1 bzw. 2 Tabletten) plausibel. Es ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn pro Gabe ½ bzw. 1 Retardtablette zu 200 mg (untere bzw. obere Grenze) veranschlagt werden. <sup>b</sup>
Propranolol		122,64–183,96	60,96	0	183,60–244,92	Abweichend von den Angaben des pU sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich. <sup>b</sup>
Flunarizin		35,19–69,12	40,72	0	75,91–109,84	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. <sup>b</sup>
Topiramät		277,07	81,44	0	358,51	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wenn je Behandlungstag ganze Filmtabletten der Wirkstärke 50 mg veranschlagt werden. Werden stattdessen ½ Filmtabletten der Wirkstärke 100 mg veranschlagt, ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. <sup>b</sup>



Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Amitriptylin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>c</sup>	58,33–103,22	81,44	0	139,77–184,66	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die berücksichtigten Packungen plausibel. Für die untere Grenze können geringere Arzneimittelkosten erzielt werden, wenn anstelle der vom pU angesetzten Gabe von 1 Tablette zu 25 mg pro Tag eine Gabe von ½ Filmtablette zu 50 mg pro Tag veranschlagt wird. <sup>b</sup>
Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>c</sup>	3432,10	81,44	0	3513,54	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. <sup>b</sup>

a. Angaben des pU  
b. Auf Grundlage der Fachinformationen sind keine der vom pU veranschlagten Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen. Die Angaben des pU zu Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel.  
c. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>d</sup>) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.  
d. entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [20]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*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.*

*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.*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Erenumab [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4872/2021-03-04\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-669.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4872/2021-03-04_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf).
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Amgen. Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927144>.
5. Novartis Pharma. A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001228-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20).
6. Novartis. Randomized, double-blind, multicenter, Head-to-head study of Erenumab against topiramate – Migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered Setting (HER-MES); study CAMG334ADE01; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
7. Novartis Pharma. Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000943-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15).
8. Novartis Pharmaceuticals. Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine (HER-MES) [online]. 2021 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828539>.
9. Novartis Pharma. Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigenpen [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Heumann. Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003; 12(8): 963-974.
12. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 117. <https://dx.doi.org/10.1186/s12955-014-0117-0>.
13. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(3): 357-367. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102410379890>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-71\\_erenumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-71_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
17. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-90\\_filgotinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
19. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59(1): 1-18. <https://dx.doi.org/10.1111/head.13456>.
20. Allergan Pharmaceuticals, Ireland. Fachinformation BOTOX 50/100/200 Allergan-Einheiten. 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Patientenzahlen) [online]. 2019 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_Aenderung\\_Patientenzahlen\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19_AM-RL-XII_Erenumab_Aenderung_Patientenzahlen_D-407_BAnz.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Erenumab [online]. 2019 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf).
23. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/411/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28 [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g19-14\\_galcanezumab\\_2-addendum-zum-auftrag-a19-28\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g19-14_galcanezumab_2-addendum-zum-auftrag-a19-28_v1-0.pdf).
25. Lilly Deutschland. Galcanezumab (Emgality); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#tab/dossier>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-28\\_galcanezumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf?](https://www.iqwig.de/download/a19-28_galcanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?)
27. Teva. Fremanezumab (AJOVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#dossier>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-44\\_fremanezumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-44_fremanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
29. AbZ Pharma. Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten. 2019.
31. AbZ. Pharma. Fachinformation Amitriptylin-CT Tabletten. 2018.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab vom 2. Mai 2019. 2019.
33. acis Arzneimittel. Fachinformation Flunarizin acis. 2020.
34. AbZ Pharma. Metoprolol AbZ 200 mg Retardtabletten [online]. 2014 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## Anhang A Ergänzende Darstellung der Endpunkte Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Erenumab		Topiramate		Erenumab vs. Topiramate RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>HER-MES</b>					
<b>Morbidity</b>					
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	388 <sup>b</sup>	280 (72,2)	388 <sup>b</sup>	209 (53,9)	1,34 [1,20; 1,50]; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 <sup>c</sup>					
körperlicher Summenscore (PCS), Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	388 <sup>d</sup>	185 (47,7)	388 <sup>d</sup>	145 (37,4)	1,28 [1,08; 1,51]; 0,004
psychischer Summenscore (MCS), Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	388 <sup>d</sup>	98 (25,3)	388 <sup>d</sup>	65 (16,8)	1,51 [1,14; 2,00]; 0,004
<p>a. Wald-Test</p> <p>b. Die Werte von 24 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 30 (7,7 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</p> <p>c. keine Angaben zu Subskalen vorhanden</p> <p>d. Die Werte von 25 (6,4 %) Patientinnen und Patienten im Erenumabarm und 33 (8,5 %) Patientinnen und Patienten im Topiramatararm wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt.</p> <p>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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; RR: relatives Risiko</p>					

## **Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten auftraten.



Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Erenumab N = 388	Topiramate N = 388
<b>HER-MES</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	338 (87,1)	361 (93,0)
Erkrankungen des Nervensystems	96 (24,7)	253 (65,2)
Parästhesie	17 (4,4)	159 (41,0)
Aufmerksamkeitsstörungen	18 (4,6)	63 (16,2)
Schwindelgefühl	28 (7,2)	60 (15,5)
Geschmacksstörung	0 (0)	26 (6,7)
Dysgeusie	3 (0,8)	23 (5,9)
Kopfschmerzen	6 (1,5)	13 (3,4)
Hypoästhesie	3 (0,8)	13 (3,4)
Aphasie	2 (0,5)	11 (2,8)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1 (0,3)	10 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	199 (51,3)	185 (47,7)
Nasopharyngitis	145 (37,4)	150 (38,7)
Gastroenteritis	14 (3,6)	8 (2,1)
Bronchitis	10 (2,6)	11 (2,8)
Gastrointestinalinfektion	4 (1,0)	11 (2,8)
Sinusitis	11 (2,8)	3 (0,8)
Zystitis	10 (2,6)	10 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	146 (37,6)	147 (37,9)
Übelkeit	36 (9,3)	71 (18,3)
Obstipation	48 (12,4)	12 (3,1)
Diarrhö	20 (5,2)	29 (7,5)
Schmerzen Oberbauch	22 (5,7)	23 (5,9)
Mundtrockenheit	8 (2,1)	19 (4,9)
Dyspepsie	12 (3,1)	11 (2,8)
Erbrechen	9 (2,3)	11 (2,8)
Psychiatrische Erkrankungen	72 (18,6)	114 (29,4)
Schlafstörung	20 (5,2)	8 (2,1)
Depression	11 (2,8)	19 (4,9)
Reizbarkeit	5 (1,3)	19 (4,9)
Stimmungsschwankungen	10 (2,6)	16 (4,1)
Depressive Verstimmung	2 (0,5)	15 (3,9)
Schlaflosigkeit	8 (2,1)	13 (3,4)
Unruhe	4 (1,0)	11 (2,8)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Erenumab N = 388	Topiramate N = 388
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	77 (19,8)	103 (26,5)
Ermüdung	44 (11,3)	74 (19,1)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (0,8)	11 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	64 (16,5)	61 (15,7)
Rückenschmerzen	21 (5,4)	20 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (3,1)	49 (12,6)
Appetit vermindert	8 (2,1)	40 (10,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (9,0)	45 (11,6)
Husten	6 (1,5)	16 (4,1)
Schmerzen im Oropharynx	14 (3,6)	10 (2,6)
Untersuchungen	26 (6,7)	42 (10,8)
Gewicht erniedrigt	5 (1,3)	23 (5,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (10,3)	33 (8,5)
Pruritus	13 (3,4)	6 (1,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	31 (8,0)	33 (8,5)
Vertigo	20 (5,2)	24 (6,2)
Augenerkrankungen	12 (3,1)	32 (8,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (7,0)	31 (8,0)
Herzkrankungen	12 (3,1)	10 (5,2)
Gefäßerkrankungen	16 (4,1)	19 (4,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (3,9)	17 (4,4)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (1,3)	10 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,0)	10 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Erenumab N = 388	Topiramate N = 388
<b>HER-MES</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>b</sup></b>	10 (2,6)	19 (4,9)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Erenumab vs. Topiramate

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Erenumab N = 388	Topiramate N = 388
<b>HER-MES</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	41 (10,6)	151 (38,9)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (4,1)	91 (23,5)
Parästhesie	0 (0)	38 (9,8)
Aufmerksamkeitsstörungen	7 (1,8)	36 (9,3)
Schwindelgefühl	4 (1,0)	21 (5,4)
Dysgeusie	0 (0)	10 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (3,9)	54 (13,9)
Depression	3 (0,8)	14 (3,6)
Reizbarkeit	0 (0)	10 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (3,4)	43 (11,1)
Übelkeit	8 (2,1)	26 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (2,6)	37 (9,5)
Ermüdung	9 (2,3)	29 (7,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (1,3)	14 (3,6)
Vertigo	4 (1,0)	13 (3,4)
Augenerkrankungen	2 (0,5)	10 (2,6)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A des Dossiers übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang C Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
erenumab OR AMG-334 OR AMG334

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
erenumab* OR AMG-334 OR AMG334 OR (AMG 334)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
erenumab OR AMG-334 OR AMG334 OR AMG 334

## **Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Henze, Thomas	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?