

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Berlin, den 23. August 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab (neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1161,

Auftrag: A21-58, Version 1.0, Stand: 28.07.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-05-01-D-669:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
Eingeschlossene Studie	5
Studienpopulation.....	5
Charakteristika Patienten und Patientinnen	6
Subgruppenanalyse	6
Endpunkte	6
Primärer Endpunkt	7
Sekundäre Endpunkte.....	7
Klinische Aspekte	8
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis.....	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Erenumab wurde im Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde für Erenumab erstmalig zum 29.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für die Gruppe der erwachsenen Patienten und Patientinnen, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die beiden anderen bewerteten Patientengruppen lag für den G-BA aufgrund fehlender Daten ein Zusatznutzen nicht vor (1).

Für eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Erenumab hat der pU am 11.01.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt (2). Die Neubewertung bezieht sich unter Einbeziehung der Studie HER-MES (3;4) auf Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung zu Erenumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt ^b	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat 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 (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Prinzipiell entsprechen die als ZVT definierten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) den aktuellen Therapiestandards sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kopfschmerzgesellschaft. Allerdings wird

der geeignete Wirkstoff entsprechend den erwarteten Nebenwirkungen verordnet, so dass eine ZVT üblicherweise individuell gewählt werden müsste. Eine Vergleichstherapie, die die klinische Praxis abbildet, müsste somit alle vom G-BA als ZVT vorgeschlagenen Wirkstoffe einschließen.

Der pU folgt der Festlegung der ZVT, allerdings wählt er ausschließlich Topiramate als ZVT. Hieraus ergibt sich, dass für die Patienten und Patientinnen in der Kontrollgruppe der Wirkstoff – abweichend von der klinischen Praxis – nicht individuell gewählt werden konnte. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migräneattacken pro Monat in mindestens zwei unterschiedlichen Migräneattacken eingeschlossen, die entweder therapienaiv waren oder auf bis zu drei der folgenden Migräneprophylaxen nicht angesprochen haben oder für die diese Wirkstoffe nicht geeignet sind: Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin.

Zu der Wahl des pU ist anzumerken, dass Topiramate laut Studienprotokoll auf 100 mg aufdosiert werden musste. Nur wenn dies „aus Sicherheitsgründen als unmöglich eingeschätzt wurde“, konnte eine niedrigere Erhaltungsdosis gewählt werden. Im Gegensatz zu dieser restriktiven Zieldosierung von Topiramate konnte in der Studie im Erenumab-Arm bei unzureichendem Ansprechen die Dosis von 70 mg auf 140 mg gesteigert werden, eine fixe Zieldosis wurde nicht vorgegeben. Eine Reduktion der Erhaltungsdosis war in beiden Armen nicht gestattet. Aufgrund der zu erwartenden schlechteren Verträglichkeit von Topiramate in einer Dosierung von 100 mg (nach der bisherigen Studienlage) beinhaltet dieses Design die Gefahr eines Bias zuungunsten von Topiramate. In der Fachinformation von Topiramate wird explizit darauf hingewiesen, dass Patienten auch von niedrigeren Tagesdosierungen als 100 mg profitieren können (5).

Zudem wird in der klinischen Praxis bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe üblicherweise auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. In der HER-MES-Studie war nach Abbruch der Studienmedikation jedoch kein Wechsel auf eine andere Migräneprophylaxe erlaubt (3;4). Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag im Topiramate-Arm deutlich höher (38,9 %) als im Erenumab-Arm (10,6 %), auch erfolgte der Abbruch unter Topiramate vorwiegend in den ersten sechs Wochen (siehe IQWiG Dossierbewertung S. 4). Dies führte dazu, dass im Topiramate-Arm ein höherer Anteil der Patienten in der Erhaltungsdosis unbehandelt war als im Erenumab-Arm. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4]

Aus den dargelegten Gründen entspricht somit nach Auffassung der AkdÄ die ZVT nicht der „Best Clinical Practice“.

Eingeschlossene Studie

Studienpopulation

Bei der „Head-to-head Study of Erenumab Against topiRamate – a Double-blind, Double Dummy Migraine Study to Assess Tolerability and Efficacy in a patiEnt-Centered Setting (HER-MES)“ handelt es sich um eine randomisierte (1:1) doppelblinde Studie über 24 Wochen. Der Beobachtungszeitraum im Erenumab-Arm betrug durchschnittlich 21,8 Wochen, im Topiramate-Arm durchschnittlich 16,5 Wochen (3;4). [IQWiG Dossierbewertung, S. 9–10]

In Bezug auf die Studienpopulation sind die Einschlusskriterien (dokumentierte Migräne in den zwölf Monaten vor dem Screening, mindestens vier Tage pro Monat Migränesymptome, 80 % Tagebuch-Compliance, therapienaiv oder auf bis zu drei Migräneprophylaxen nicht angesprochen) und Ausschlusskriterien (älter als 50 Jahre zu Beginn der Migräne – schwanger oder stillend – Vorgeschichte von Cluster- oder hemiplegischen Kopfschmerzen – Anamnese, Vorgeschichte psychiatrischer Erkrankungen, BDI-Score ≥ 19) zweckmäßig und evidenzbasiert. Weitere vom pU definierte Ausschlusskriterien waren Herz- oder Lebererkrankungen.

Die Studienpopulation spiegelt die demographischen und klinischen Charakteristika der Migräne in Deutschland wider. 85 % bzw. 86 % der Studienteilnehmer waren Frauen, die monatlichen Migränetage betragen im Durchschnitt bei allen Studienteilnehmern zehn Tage. Ca. 60 % der Studienteilnehmer waren therapienaiv, bei ca. 40 % war mindestens eine Migräneprophylaxe fehlgeschlagen.

Charakteristika Patienten und Patientinnen

Erenumab

- durchschnittliches Alter: 41 Jahre
- Geschlecht (w/m): 85/15
- Alter erstmaliges Auftreten Migräne: 18,9 Jahre
- Migränetage/Monat: 10,3 Tage
- Kopfschmerztage/Monat: 11,4 Tage

Topiramate

- durchschnittliches Alter: 41 Jahre
- Geschlecht (w/m): 86/14
- Alter erstmaliges Auftreten Migräne: 18,8 Jahre
- Migränetage/Monat: 10,5 Tage
- Kopfschmerztage/Monat: 11,5 Tage

Die Studienpopulation ist repräsentativ und für eine Übertragung in die Versorgung und somit für die Nutzenbewertung geeignet.

Subgruppenanalyse

Der pU wählt für die Subgruppenanalyse das Geschlecht sowie die Migränetage/Monat (4–7/8 bis 14/ ≥ 15). Die Subgruppenanalyse spiegelt die klinische Realität wider und ist somit relevant.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) sowie die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE wurden in die Bewertung eingeschlossen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 15–25]

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt waren die Studienabbrüche wegen UE: 10,6 % im Erenumab-Arm, 38,9 % im Topiramamat-Arm, der Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings ist der Topiramamat-Arm durch das Studiendesign eindeutig benachteiligt (s. o.). Es muss daher bezweifelt werden, ob die Abbruchrate von 38,9 % im Topiramamat-Arm der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

Sekundäre Endpunkte

Der relevanteste sekundäre Endpunkt ist die Reduktion der monatlichen Migränetage um > 50 %. Der Unterschied von 55,4 % unter Erenumab versus 31,2 % unter Topiramamat erscheint zunächst klinisch relevant. Er relativiert sich jedoch durch den hohen Anteil der designbedingt unbehandelten Patienten im Topiramamat-Arm (s. o.). Diese methodische Einschränkung betrifft auch den Vorteil von Erenumab hinsichtlich der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (gemessen am Headache Impact Test (HIT-6)). Nebenwirkungen von Seiten des Nervensystems waren im Topiramamat-Arm (65,2 %) deutlich häufiger als unter Erenumab (24,7 %). Dieser Unterschied erscheint klinisch relevant. Aufgrund der nicht erlaubten Dosisreduktion ist jedoch eine Verzerrung zuungunsten von Topiramamat möglich. Anders als vom IQWiG dargestellt, sind die Nebenwirkungen von Topiramamat am Nervensystem oft dosisabhängig (6).

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Mortalität liegt kein Zusatznutzen für Erenumab im Vergleich zu Topiramamat vor. In keinem der beiden Behandlungsarme sind während des Studienverlaufs Todesfälle aufgetreten.

- Morbidität

Der Endpunkt Morbidität gliedert sich in (a) Symptomatik und (b) allgemeine Beeinträchtigungen durch Kopfschmerz.

a) In der Symptomatik zeigt sich bei der Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im ersten sowie für die letzten drei Monate ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab gegenüber Topiramamat. Der Unterschied von 55,4 % unter Erenumab versus 31,2 % unter Topiramamat erscheint klinisch relevant. Daraus könnte ein Zusatznutzen für Erenumab abgeleitet werden. Dagegen spricht jedoch, dass im Topiramamat-Arm ein hoher Anteil der Patienten und Patientinnen unbehandelt waren.

b) Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen mit einer Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (HIT-6) zeigt zum Vorteil von Erenumab im Vergleich zu Topiramamat einen signifikanten Unterschied. Auch hier jedoch ist eine Aussage zum Zusatznutzen aufgrund des designbedingten hohen Anteils unbehandelter Patienten und Patientinnen im Topiramamat-Arm nicht möglich.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Als Patient-Reported Outcome (PRO) Endpunkt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am SF36v2 gewählt. Als statistisch signifikanter Wert wurde

eine Verbesserung um $\geq 9,4$ bzw. 9,6 Punkte in den Bereichen körperliches und psychisches Outcome gewählt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Studienpopulationen konnte nicht gezeigt werden. Ein Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramamat kann für diesen Endpunkt nicht abgeleitet werden.

- Nebenwirkungen

In Bezug auf den Schaden ergibt sich für die Endpunkte

- 1) UE
- 2) schwerwiegende UE (SUE)
- 3) schwere UE
- 4) spezifische UE
- 5) Therapieabbruch aufgrund UE
- 6) Todesfälle

generell ein günstiges Nebenwirkungsprofil für Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Erenumab zeigen sich in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die spezifischen UE, die Symptome am Nervensystem einschließlich Parästhesien, Aufmerksamkeitsstörungen und Schwindelattacken sowie Übelkeit, Ermüdung und Appetitlosigkeit beinhalten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab im Vergleich zu Topiramamat. Sie traten unter Topiramamat (65,2 %) deutlich häufiger auf als unter Erenumab (24,7 %). Dieser Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings ist aufgrund der nicht erlaubten Dosisreduktion bei Unverträglichkeit eine Verzerrung zuungunsten von Topiramamat nicht auszuschließen. Anders als vom IQWiG angenommen, sind die UE von Topiramamat am Nervensystem oft dosisabhängig (6). Zudem ist anzumerken, dass durch die bei den mit Topiramamat behandelten Migränepatienten häufig induzierten Parästhesien die Verblindung beeinträchtigt sein könnte. Im Topiramamat-Arm hatten 41 % der Patienten Parästhesien, im Erenumab-Arm waren es lediglich 4,4 %.

Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab.

Klinische Aspekte

Mit einer Prävalenz von ca. 20 % bei Frauen und ca. 8 % bei Männern zählt die Migräne zu einer häufigen Erkrankung des zentralen Nervensystems und zu den häufigsten Kopfschmerzformen.

Die bisherige Adhärenz bei Migräneprophylaktika war gering, die meisten Patienten und Patientinnen haben ihre Medikation bereits in den ersten sechs Monaten abgesetzt (7;8), Therapieabbrüche waren in den meisten Fällen auf Nebenwirkungen zurückzuführen.

Betrachtet man den Wirkmechanismus und zusätzlich die bisher vorliegenden klinischen Studien STRIVE (9) (erste Phase-III-Studie), ARISE (10) (zweite Phase-III-Studie) sowie LIBERTY (11) (prospektive Analyse) zeigt sich in der Gesamtschau, dass Erenumab eine Überlegenheit gegenüber Placebo aufweist. Das günstige Nebenwirkungsprofil

könnte sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken. Dies deuten auch trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse aus der Studie HER-MES an (3;4).

Die in den zulassungsrelevanten Studien (STRIVE, ARISE, LIBERTY) berichteten UE waren eher leicht oder mittelschwer, die Abbruchrate aufgrund UE < 2 %.

Autoantikörper gegen den CGRP-Rezeptor wie Erenumab können die Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Maße überwinden und somit theoretisch keine zentralnervösen UE auslösen.

Weitere Ausführungen zu klinischen Aspekten sind der Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung von Erenumab im Jahr 2019 zu entnehmen (12).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Das IQWiG kommt hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu dem Schluss, dass ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für Erenumab vorliegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 26–30]

Der Bewertung liegt nur eine Studie zugrunde mit zudem relevanten Unsicherheiten: Diese weist – bei ähnlicher Effektivität – auf eine klinisch relevante Vermeidung von Nebenwirkungen hin.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Erenumab in der Indikation erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Erenumab: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/cB3ZUeX65OduUn41waz/content/cB3ZUeX65OduUn41waz/BAAnz%20AT%2011.06.2019%20B2.pdf?inline> (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, 2. Mai 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Erenumab: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4872/2021-03-04_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, 4. März 2021.
3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15. Letzter Zugriff: 19. August 2020.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828539> (Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine (HER-MES)). Letzter Zugriff: 19. August 2021.
5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2020.
6. Food and drug administration (FDA): Highlights of prescribing information - Topamax® (Topiramate): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020505s063,020844s054lbl.pdf (letzter Zugriff: 19. August 2021). Stand: Juni 2021.
7. Dozza AL, Krymchantowski AV: Adherence to migraine treatment does not depend on the number of prescribed medications. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 171-173.

8. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G: Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12: 541-549.
9. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.
10. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al.: ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-1037.
11. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Erenumab/Erenumab-EB.pdf> (letzter Zugriff: 19. August 2021). Berlin, Stand: 22. Februar 2019.