



(20777) AIMOVIG, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2018

1 Zulassung Swissmedic

AIMOVIG wurde von Swissmedic per 13. Juli 2018 mit folgender Indikation zugelassen:
„Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von AIMOVIG wurde in zwei Hauptstudien untersucht. In einer Studie an Patienten mit episodischer Migräne mit 955 Patienten, die durchschnittlich an 8 Tagen pro Monat unter Migräne litten, hatten mit AIMOVIG behandelte Patienten durchschnittlich 3 bis 4 Migränetage weniger pro Monat, verglichen mit ca. 2 Tagen weniger bei Patienten, die Placebo erhielten. In einer Studie an Patienten mit chronischer Migräne mit 667 Patienten, die durchschnittlich an 18 Tagen pro Monat unter Migräne litten, hatten mit AIMOVIG behandelte Patienten 7 Migränetage weniger pro Monat, verglichen mit 4 Tagen weniger bei Patienten, die Placebo erhielten.

(STRIVE-STUDIE) Goadsby et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30; 377:2123-2132

Design: Eine multizentrische, randomisierte (1:1:1), stratifizierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen Studie der Phase 3, zur Beurteilung von Aimovig zur Prophylaxe gegen episodische Migräne. Die Studie bestand aus 4 Phasen: Eingangsscreening (≤ 3 Wochen) und Baseline-Phase (4 Wochen), doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen), aktive Behandlungsphase (28 Wochen), Sicherheitsbeobachtungen (12 Wochen).

Die Patienten trugen während der Baseline-Phase und der Behandlungsphase Angaben zu ihren Migräne- und nicht-Migräne-Kopfschmerzen in ein elektronisches Tagebuch ein. Dokumentiert wurden Datum und Uhrzeit des Einsetzens und Abklingens, Stärke und Merkmale des Schmerzes, begleitende Symptome und Anwendung migränespezifischer abortiver und analgetischer Medikamente. Als Migränetag wurde ein Tag definiert, bei welchem das Auftreten der Symptome (Kriterien gemäss Definition Migräne) ≥ 30 Minuten auftraten.

Zudem füllten die Patienten an Tagen mit und ohne Migräne mithilfe des elektronischen Tagebuchs das Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) aus. Das MPFID ist ein selbst zu beantwortender Fragebogen mit 13 Punkten zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit in den zurückliegenden 24 Stunden.

Intervention: Behandlungsphase: 140mg AIMOVIG (319 Patienten) vs. 70mg AIMOVIG (317 Patienten) vs. Placebo (319 Patienten), monatlich als subkutane Injektion verabreicht.

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 bis ≤ 65 Jahren
- Migräne in der Anamnese (mit oder ohne Aura) gemäss IHS-Klassifikation ICHD-3beta (Headache Classification Committee of the International Headache Society), basierend auf Patientenakten und/oder Patienten-Selbstbericht, seit ≥ 12 Monaten vor dem Screening

- Migränezfrequenz: ≥ 4 und < 15 Migränetage pro Monat während der Baseline-Phase, basierend auf den Berechnungen des E-Tagebuchs
- Kopfschmerzfrequenz: < 15 Kopfschmerzstage während der Baseline-Phase, basierend auf den Berechnungen des E-Tagebuchs
- Compliance beim Ausfüllen des E-Tagebuchs von mindestens 80% (zum Beispiel E-Tagebuch an mindestens 23 von 28 Tagen ausgefüllt)

Zu Studienbeginn betrug die mittlere Migränehäufigkeit ungefähr 8 Migränetage pro Monat und war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Den Patienten war es während der Studie gestattet, Akutbehandlungen gegen Kopfschmerzen anzuwenden, beispielsweise Triptane, Ergotamin-Derivate und NSAR. Das mediane Alter der Patienten betrug 41 Jahre (18-65 Jahre), 86% waren weiblich und 89% waren weiss. Patienten mit Medikationsübergabe waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt: Veränderung der mittleren Anzahl der Migränetage pro Monat in den letzten 3 Monaten (Monate 4 bis 6) der doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline.

Es wurde eine signifikante Wirkung auf die Häufigkeit der Migränetage gegenüber Baseline gezeigt.

Die Ergebnisse sind folgender Tabelle zusammengefasst:

	Placebo (N=316)	Erenumab 70mg (N=312)	Erenumab 140mg (N=318)
Migränetage pro Monat Baseline	8.2	8.3	8.3
Migränetage pro Monat			
Unterschied zu Baseline	-1.8 ± 0.2	-3.2 ± 0.2	-3.7 ± 0.2
vs. Placebo 95% KI	-	$-1.4 (-1.9 \text{ bis } -0.9)^*$	$-1.9 (-2.3 \text{ bis } -1.4)^*$

* $p < 0.001$

Sekundärer Endpunkt: Wirksamkeit in den letzten drei Monaten der doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline:

- Erreichen einer Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage um mindestens 50%
- Veränderung der mittleren monatlichen Behandlungstage mit migränespezifischen Akuttherapeutika
- Veränderung der mittleren Domänen-Scores der körperlichen Beeinträchtigung gemäss MPFID (elektronisches Tagebuch: Migraine Physical Function Impact Diary)
- Veränderung der mittleren Domänen-Scores der Auswirkung auf die Alltagsaktivitäten gemäss MPFID

Die Wahrscheinlichkeit für eine $\geq 50\%$ Reduktion der mittleren Migränetage in den Monaten 4 bis 6 war in der Gruppe mit 70mg AIMOVIG 2,1-fach und in der Gruppe mit 140mg AIMOVIG 2,8-fach höher als in der Placebogruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche).

Es wurden signifikante Wirkungen auf die Anwendung von migränespezifischen Akuttherapeutika sowie die Auswirkung der Migräne auf die Funktionsfähigkeit von erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne gezeigt.

Folgende Tabelle fasst weitere Ergebnisse der Behandlungsmonate 3-6 der doppelblinden Behandlungsphase zusammen:

	Placebo (N=316)	Erenumab 70mg (N=312)	Erenumab 140mg (N=318)
$\geq 50\%$ Reduktion der Migränetage pro Monat im Vergleich zu Baseline			
Anzahl Patienten (%)	84 (26.6)	135 (43.3)	159 (50.0)
OR (95% CI)	-	2.13 (1.52 bis 2.98)*	2.81 (2.01 bis 3.94)*
Monatliche Behandlungstage mit migränespezifischer Akuttherapie			
Unterschied zu Baseline	-0.2 ± 0.1	-1.1 ± 0.1	-1.6 ± 0.1
vs. Placebo 95% KI	-	$-0.9 (-1.2 \text{ bis } -0.6)^*$	$-1.4 (-1.7 \text{ bis } -1.1)^*$
Domänen-Scores der körperlichen Beeinträchtigung gem. MPFID			
Unterschied zu Baseline	-3.3 ± 0.4	-5.5 ± 0.4	-5.9 ± 0.4
vs. Placebo 95% KI	-	$-2.2 (-3.3 \text{ bis } -1.2)^*$	$-2.6 (-3.6 \text{ bis } -1.5)^*$
Auswirkung auf die Alltagsaktivität gem. MPFID			
Unterschied zu Baseline	-2.4 ± 0.4	-4.2 ± 0.4	-4.8 ± 0.4
vs. Placebo 95% KI	-	$-1.9 (-3.0 \text{ bis } -0.8)^*$	$-2.4 (-3.5 \text{ bis } -1.4)^*$

*p<0.001

Die Sicherheitsprofile von Aimovig und Placebo waren vergleichbar. Häufigkeiten und Schweregrade der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, waren vergleichbar. In der Placebo Gruppe wurden bei 63%, in der Erenumab 70mg Gruppe 57.3% und in der Erenumab 140mg Gruppe 55.5% der Patienten unerwünschte Ereignisse gemeldet.

Bei 35 (5.6%) der insgesamt 628 Patienten wurden Post-Baseline Anti-Erenumab-Antikörper nachgewiesen, davon wurde bei einem Patienten der 70mg Gruppe neutralisierende Antikörper nachgewiesen. Betreffend Leberfunktionstest, Kreatininspiegel, Gesamtneutrophilenzahl, Vitalzeichen und elektrophysio-graphischer Befunde wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Erenumab und Placebo Gruppen beobachtet. Es traten während der doppelblinden Behandlungsphase keine Todesfälle auf.

Tepper et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.

Lancet Neurol. 2017 Jun; 16:425-434.

Design: Eine randomisierte, multizentrische, 12-wöchige, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-2-Studie zur Beurteilung von Aimovig zur Prophylaxe gegen chronische Migräne. Der Studienaufbau ist ähnlich der STRIVE-Studie, der Hauptunterschied in dieser Studie ist die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (im Vergleich zu 24 Wochen bei der STRIVE-Studie).

Einschlusskriterien:

- Patienten mit chronischer Migräne
- Anamnese (Patientenakten/-berichten) mit mindestens fünf Migräneattacken pro Monat ohne Aura und/oder Migräneattacken mit visueller Aura, sensorischer Aura, Aura mit Sprech- und/o-der Sprachstörungen, retinaler Aura oder Hirnstammaura gemäss HIS-Klassifikation ICHD-III (Komitee zur Klassifikation von Kopfschmerz-erkrankungen der International Headache Society, 2013)

Basierend auf den Berechnungen des E-Tagebuches während der Baselinephase:

- Migränezfrequenz: ≥ 15 pro Monat, von welchen ≥ 8 Migränetag die Kriterien für Migränetag erfüllten
- ≥ 4 abgegrenzte Kopfschmerz-Episoden, die jeweils ≥ 4 Stunden andauerten ODER, falls kürzer, mit der Anwendung eines Triptans oder eines Ergot-Derivates verbunden waren, an ein-und demselben Kalendertag

Die übrigen Kriterien waren mit der Studie 1 identisch. Zu Studienbeginn betrug die mittlere Migränehäufigkeit ungefähr 18 Migränetag pro Monat und war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Den Patienten war es während der Studie gestattet, Akutbehandlungen gegen Kopfschmerzen anzuwenden, beispielsweise Triptane, Ergotamin-Derivate und NSAR. Das mediane Alter der Patienten betrug 44 Jahre (Bereich: 18-66 Jahre), 81% waren weiblich und 95% waren weiss.

Intervention: Behandlungsphase: 140mg AIMOVIG (190 Patienten) vs. 70 mg AIMOVIG (191 Patienten) vs. Placebo (286 Patienten), monatlich als subkutane Injektion verabreicht.

Primärer Endpunkt: Veränderung der mittleren monatlichen Migränetag (MMD) in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline.

Es wurde eine signifikante Wirkung auf die Häufigkeit der Migränetag gegenüber Baseline gezeigt, die höhere Dosierung von 140mg zeigte gegenüber 70mg keine Überlegenheit. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	Placebo (N=281)	Erenumab 70mg (N=188)	Erenumab 140mg (N=187)
Migränetag Baseline	18.2	17.9	17.8
Migränetag pro Monat			
Unterschied zu Baseline	-4.2	-6.6	-6.6
vs. Placebo 95% KI	-	-2.5 (-3.5 bis -1.4)*	-2.5 (-3.5 bis -1.4)*

*p<0.001

Sekundäre Endpunkte: Wirksamkeit in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline:

- Reduktion der monatlichen Migränetage in der doppelblinden Behandlungsphase um mindestens 50%
- Veränderung der monatlichen Behandlungstage mit migränespezifischen Medikamenten
- Veränderung der kumulativen monatlichen Kopfschmerzstunden

Die Chance für das Erreichen einer Reduktion der monatlichen Migränetage während der letzten vier Wochen von 50% oder mehr gegenüber Baseline war unter beiden AIMOVIG-Dosen signifikant grösser als unter Placebo (70mg OR 2,2, 95%-KI 1,5-3,3, $p = 0,0001$; 140mg OR 2,3, 95%-KI 1,6-3,5, $p < 0,0001$).

Weiter wurde in beiden AIMOVIG Gruppen eine signifikante Reduktion der monatlichen Behandlungstage mit migränespezifischen Akuttherapeutika gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo erreicht. Die Reduktion der Kopfwehstunden in beiden AIMOVIG Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

Folgende Tabelle fasst weitere Ergebnisse der letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase zusammen:

	Placebo (N=281)	Erenumab 70mg (N=188)	Erenumab 140mg (N=187)
> 50% Reduktion der Migränetage pro Monat im Vergleich zu Baseline			
Anzahl Patienten %	66 (23)	75 (40)	77 (41.0)
OR 95% CI	-	2.2 (1.5 bis 3.3)*	2.3 (1.6 bis 3.5)*
Monatliche Behandlungstage mit migränespezifischer Akuttherapie			
Unterschied zu Baseline	-1.6	-3.5	-4.1
vs. Placebo 95% KI	-	-1.9 (-2.6 bis -1.1)*	-2.6 (-3.3 bis 1.8)*
Kumulative monatliche Kopfschmerzstunden			
Unterschied zu Baseline	-55.2	-64.8	-74.5
vs. Placebo (95% KI)		-9.5 (-27.0 bis 7.9) $p=0.2833$	-19.3 (-36.7 bis -1.9) $p=0.0296$

* $p < 0.001$

Das Sicherheitsprofil von AIMOVIG war in dieser Studie mit Placebo vergleichbar. Der Anteil der Patienten, die unerwünschte bzw. schwere unerwünschte Ereignisse erlitten, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war niedrig, kein Patient in der 70mg und jeweils zwei Patienten der Placebo- bzw. 140mg Gruppe traten wegen Nebenwirkungen aus der Studie zurück.

In den AIMOVIG-Gruppen traten in 14 Fällen (11 [6%] in der Gruppe mit 70mg und 3 [2%] in der Gruppe mit 140mg) bindende Antikörper auf. Neutralisierende Antikörper wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Bei einem Patienten in der Gruppe mit 140mg AIMOVIG kam es in Woche 4 zu anormalen Anstiegen der Alanin- und der Aspartat-Aminotransferasen. Bei der nächsten Visite (Woche 8) waren die Aminotransferase-Werte wieder auf das Baseline-Niveau zurückgekehrt. Im Hinblick auf Vitalzeichen, Laborwerte oder EKG-Befunde wurden bei keinem Patienten signifikante Abweichungen verzeichnet.

(ARISE-STUDIE) Dodick et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine.

Cephalalgia. 2018 Jan 1

Design: Das Studiendesign entspricht im Wesentlichen dem der STRIVE-Studie. Die beiden Studien unterscheiden sich in der Dauer der doppelblinden Behandlungsphase von 12 Wochen vs. 24 Wochen in der STRIVE-Studie. In der ARISE-Studie gab es lediglich zwei Arme, Placebo und AIMOVIG 70mg.
Einschlusskriterien: Es wurden Patienten mit episodischer Migräne untersucht, die Einschlusskriterien entsprachen exakt denjenigen der STRIVE-Studie.

Intervention: 70mg AIMOVIG vs. Placebo monatlich als s.c. Injektion.

Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränetage im letzten Monat der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline

Es wurde eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Migränetage gegenüber Baseline gezeigt. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefasst:

	Placebo (N=288)	Erenumab 70mg (N=282)
Migränetag Baseline	8.4	8.1
Migränetag pro Monat		
Unterschied zu Baseline	-1.8	-2.9
vs. Placebo (95% KI)	-	-1 (-1.6 bis -0.5)*

*p<0.001

Sekundäre Endpunkte:

Wirksamkeit in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline:

- Reduktion der monatlichen Migränetag in der doppelblinden Behandlungsphase um mindestens 50%
- Veränderung der monatlichen Behandlungstage mit migränespezifischen Medikamenten
- Erreichen einer mindestens 5-Punkte Abnahme des Migraine Physical Function Impact Diary zur körperlichen Beeinträchtigung (MPFID-PI)
- Erreichen einer mindestens 5-Punkte Abnahme des MPFID zu Alltagsaktivitäten (MPFID-EA)

In der AIMOVIG Gruppe erreichte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten eine Reduktion der monatlichen Migränetag gegenüber Baseline um 50% oder grösser als unter Placebo. Eine Reduktion um $\geq 50\%$ war in der AIMOVIG-Gruppe signifikant höher (1,59-fach) als in der Placebogruppe. Bei der AIMOVIG Gruppe konnte eine signifikant grössere Reduktion der Behandlungstage mit migränespezifischen Akuttherapeutika gegenüber Baseline als in der Placebo Gruppe gezeigt werden. Bei der Beeinflussung der Alltagsaktivitäten als auch der körperlichen Aktivitäten konnte keine signifikante Überlegenheit der AIMOVIG Gruppe gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	Placebo (N=288)	Erenumab 70mg (N=282)
$\geq 50\%$ Reduktion der Migränetag pro Monat im Vergleich zu Baseline		
Anzahl Patienten %	85 (26.6)	112 (43.3)
OR (95% CI)	-	1.59 (1.12 bis 2.27), p=0.10
Monatliche Behandlungstage mit migränespezifischer Akuttherapie		
Unterschied zu Baseline	-0.6	-1.2
vs. Placebo (95% KI)	-	-0.6 (-1.0 bis -0.2), p=0.002
Auswirkung auf die Alltagsaktivität gem. MPFID-EA		
≥ 5 Punkte Reduktion (%)	103 (35.8)	114 (40.4)
OR (95% KI)	-	1.22 (0.87-1.71), p=0.26
Auswirkung auf die körperliche Beeinträchtigung gem. MPFID-PI		
≥ 5 Punkte Reduktion (%)	78 (27.1)	93 (33.0)
OR (95% KI)	-	1.33 (0.92 bis 1.9), p=0.13

Sicherheit / Verträglichkeit

AWOVIG zeigt in allen drei Studien ein gutes Sicherheitsprofil, welches konsistent zur Placebo-Gruppe ist. Die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz, Obstipation, Muskelkrämpfe und Bronchitis. Das ubiquitäre periphere und zentralen Vorkommen von CGRP-Rezeptoren lässt langfristige unerwünschte Nebenwirkungen nicht ausschliessen.

Medizinische Leitlinien

Die Leitlinien der Schweizer Kopfweggesellschaft empfehlen, bei folgenden Patienten eine Langzeitprophylaxe der Migräne von 6-12 Monaten durchzuführen:

- Mehr als 3 Anfälle im Monat (>5 Tage)
- Sehr schwere oder lang andauernde Anfälle mit Therapieresistenz

- Protrahierte oder gehäufte Auren
- Unverträglichkeit von Akuttherapeutika
- Bei Medikamentenübergebrauchskopfschmerz

Folgende medikamentöse Prophylaxen werden in den Leitlinien empfohlen:

- Betablocker und andere blutdrucksenkende Medikamente - Kalziumantagonisten
- Antidepressiv wirkende Medikamente
- Antikonvulsiv wirkende Medikamente
- Natürliche Substanzen (Magnesium, Vit. B12, Coenzym Q10)
- Sonstige (Botulinum Toxin Typ A)

In der Schweizer Arzneimittelinformation sind folgende Substanzen für die Migräneprophylaxe indiziert: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin) und Antikonvulsiva (Topiramal).

Die Guidelines der American Headache Society (Loder et al Headache 2012 Jun; 52(6):930-45: The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines.) führen u.a. Metoprolol, Propranolol und Topiramal als wirksame Prophylaxen bei episodischer Migräne auf.

AIMOVIG wird in Guidelines zur Migräneprophylaxe noch nicht aufgeführt. Ausländische Institutionen haben bisher keine Beurteilungen zu AIMOVIG veröffentlicht. Die FDA hat AIMOVIG am 17. Mai 2018 und die EMA am 26.07.2018 zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Vergleich zum Standard of Care

Entsprechend der Schweizer Fachinformation werden zur Migräneprophylaxe Betablocker, Kalziumantagonisten und Antikonvulsiva eingesetzt. Im off label-Bereich kommen auch antidepressiv wirkende Arzneimittel zur Anwendung.

In einer Meta-Analyse (Jackson JL et al PLoS One. 2015 Jul 14;10: A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache) werden folgende Daten für die Wirksamkeit zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne der in der Schweizer Fachinformation aufgeführten Substanzen genannt:

- Metoprolol -0.94 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.4 bis -0.46)
- Propranolol -1.3 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -2 bis -0.62)
- Flunarizin -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.6 bis -0.67)
- Topiramal -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.9 bis -0.73)

Obwohl AIMOVIG einer völlig neuen Substanzklasse zuzuordnen ist, scheint die Wirkung auf die Migräneprophylaxe bezüglich Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat vergleichbar zu sein mit den bereits in dieser Indikation zugelassenen Substanzen.

Das Nebenwirkungsprofil von AIMOVIG scheint anhand der bisherigen Daten weniger ausgeprägt als dasjenige der bisher verfügbaren Migräneprophylaxen zu sein, es fehlen jedoch Langzeitstudien. Die Verteilung von CGRP-Rezeptoren im Körper und Gehirn ist ubiquitär. Somit können langfristige Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Applikationsform von AIMOVIG ermöglicht eine einmal monatliche Verabreichung, die oben aufgeführten Standardtherapien müssen täglich eingenommen werden. AIMOVIG wird subkutan verabreicht, die bisherigen Standardtherapien werden oral eingenommen. Entsprechend Leitlinien der Schweizer Kopfwehgesellschaft sind Aspekte wie die Erkennung von Noxen und deren Elimination und ein adäquates Selbstmanagement nicht vernachlässigbare Faktoren bei der Migräne und somit der Migräneprophylaxe.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

AIMOVIG ist als Fertipen zu 70mg Erenumab verfügbar.

Die empfohlene Dosierung gem. Fachinformation beträgt monatlich eine s.c. Injektion von 70mg. Bei unzureichender Wirkung kann auf 140mg (Verabreichung von 2x70mg) einmal monatlich gesteigert

werden. Studien zeigen eine numerisch leicht bessere Wirksamkeit bei gleichbleibendem Sicherheitsprofil.

Aufgrund der Studienergebnisse, welche die beste Wirkung bei vortherapierten Patienten zeigten, wird AIMOVIG erst nach mindestens zwei zugelassenen Vortherapien eingesetzt.

Medizinischer Bedarf

Migräne ist eine Erkrankung, welche gehäuft bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auftritt. Die Erkrankung kann mit erheblichen Schmerzen und sonstigen Symptomen einhergehen und kann daher auch die körperliche Funktionsfähigkeit und somit die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen. Eine Differentialdiagnose der Migräne ohne Aura kann schwierig sein, denn die Symptome lassen sich nicht immer eindeutig von sporadischen episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden. Es wird zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen besteht im Wesentlichen in der Häufigkeit der Migränekopfschmerzen pro Monat. Die Definition gem. IHS Classification ICHD-II lautet:

Episodische Migräne: Wiederkehrende Kopfschmerzkrankung, die sich in Attacken von 4 -72 Stunden Dauer an ≤ 15 Tagen/Monat manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.

Chronische Migräne: Migränekopfschmerzen, die an ≥ 15 Tage/Monat über ≥ 3 Monate auftreten, ohne dass ein Medikamentenübergebrauch besteht.

Bei einer Migräneerkrankung ist oft eine psychiatrische Komorbidität vorhanden. Bei einer chronischen Migräne manifestiert sich diese meist in der Form einer Depression. Weiter wird die Diagnose durch die Subjektivität der Kriterien einer Migräne stark beeinflusst, es fehlen klar definierte Laborparameter oder Ähnliches zur eindeutigen Diagnosestellung. Für die Therapie der Migräne gibt es insbesondere bei der frühen Behandlung nach Auftreten der Symptome gut wirksame Medikamente, wie Triptane, Antiemetika, NSAR und auch Ergotaminpräparate. Eine Langzeitprophylaxe kann zum Beispiel bei unzureichender Wirkung der verfügbaren Akutmedikation oder weiteren Kriterien der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft angebracht sein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache soll maximal eine Dauer von 12 Monaten abdecken.

Die Diagnosestellung, die Verordnung von AIMOVIG und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

AIMOVIG wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten oder Antikonvulsivum, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde.

Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:

- Dokumentation der Therapiedauer und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z. B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)
- Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapiebeginn mit AIMOVIG
- Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der AIMOVIG Therapie

Kontrolle nach 3 Monaten:

- Die Behandlung mit AIMOVIG 70 mg darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit AIMOVIG 70 mg reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Ist nach 3 Monaten eine Reduktion der Migränetage eingetreten, welche ungenügend (Reduktion um weniger als 50%) ist, kann die Dosis auf AIMOVIG 140 mg pro Monat erhöht werden. Diese Dosissteigerung ist dem Krankenversicherer schriftlich zu melden.

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit AIMOVIG darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit AIMOVIG um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Wird 3 Monate nach Absetzen der Therapie die Diagnose einer chronischen Migräne (Kriterien vgl. oben) oder episodischen Migräne (Kriterien vgl. oben) erneut gestellt, kann eine Wiederaufnahme einer AIMOVIG Therapie mittels erneuter Kostengutsprache für maximal 12 Monate beantragt werden.

Bei unzureichender oder nachlassender Wirksamkeit (definiert nach obenstehenden Kriterien) von AIMOVIG wird eine Rotation innerhalb der Wirkstoffklassen (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) nicht vergütet.

Die Firma Novartis Pharma Schweiz AG vergütet für die Behandlung von Patienten mit 140mg AIMOVIG monatlich auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum jeweiligen Bezugspunkt versichert war, Fr. 522.47 pro zwei 70mg Injektionslösung im Fertigpen AIMOVIG zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Rechnungstellung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches hat die Zulassungsinhaberin Patientenzahlen zu den Therapieabbrüchen nach 3, 6 und 12 Monaten sowie auch der Patientenzahlen zur Wiederaufnahme der Therapie nach 15 Monaten einzureichen. Diese Zahlen sind anhand der Daten von grossen Versicherern zu generieren.
 - Spätestens im Rahmen des Neuaufnahmegesuches nach Ablauf der Befristung hat die Zulassungsinhaberin die Dosierung von einem 140mg Pen zum Flatprice einzuführen. Wird die Dosierung von 140mg vor Ablauf der Befristung eingeführt, so kann diese im Rahmen eines APD in die Spezialitätenliste aufgenommen und die Limitierung ohne Wirtschaftlichkeitsprüfung angepasst werden.
 - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von AIMOVIG anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zu einem allfälligen TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird AIMOVIG per 30.11.2019 aus der SL gestrichen.
- ohne therapeutischem Quervergleich (TQV),
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):

für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt:
Dänemark, Deutschland, Grossbritannien, Österreich,
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
1 EUR = Fr. 1.16, 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionslösung im Fertigpen 70 mg/ml	Fr. 522.47	Fr. 616.20

- 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2020.**