

Neu auf dem Markt

ANTIKÖRPER ▼ ERENUMAB (AIMOVIG) ZUR MIGRÄNEPROPHYLAXE

Mit einer Prävalenz von 15% ist Migräne eine der häufigsten Kopfschmerzformen.^{1,2} Die höchste Prävalenz besteht zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer.¹ Mit zunehmendem Alter nehmen Zahl und Schwere der Anfälle ab.² Eine medikamentöse Prophylaxe ist gemäß der deutschen S1-Leitlinie unter anderem dann angezeigt, wenn drei oder mehr Migräneattacken pro Monat auftreten, die die Lebensqualität beeinträchtigen, bei Anfällen, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten oder auf eine Akuttherapie nicht ansprechen, sowie bei Patienten, die die Störwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren oder aufgrund zunehmender Attackenhäufigkeit Schmerz- oder Migränemittel an mehr als zehn Tagen im Monat einnehmen. Ziel ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. der Migränetage um mindestens 50%.¹

Zur Migräneprophylaxe zugelassen und in der Leitlinie empfohlen sind hierzulande die Betablocker Metoprolol (BELOC-ZOK, Generika) und Propranolol (DOCITON, Generika), das Antidepressivum Amitriptylin (SAROTEN, Generika), der Kalziumantagonist Flunarizin (NATIL N, Generika) und das Antiepileptikum Topiramat (TOPAMAX, Generika; [a-t 2005; 36: 81-2](#)).¹ Die dort ebenfalls angeführte Valproinsäure (VALPRO BETA u.a.) ist in Deutschland – anders als beispielsweise in den USA – nicht zur Migräneprevention zugelassen, darf aber seit 2010 Erwachsenen off label verordnet werden, wenn andere Mittel nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind.^{3*} Wegen des ausgeprägten teratogenen Potenzials⁴ sollte eine Off-label-Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter unseres Erachtens allerdings unterbleiben ([a-t 2018; 49: 30-1](#)).

* Aus Haftungsgründen ist für die Off-label-Anwendung zu Lasten der GKV eine Zustimmung des Anbieters erforderlich.³ Welche Präparate ordnungsfähig sind (z.B. von TAD) und welche nicht (z.B. von Sanofi), steht in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.¹⁵

Seit 2012 wird zudem das Botulinumtoxin-A-Präparat BOTOX (Onabotulinum) als Reservemittel zur Vorbeugung von Migräneanfällen angeboten, allerdings nur bei chronischer Migräne, definiert als Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen pro Monat, davon mindestens acht Migränetage ([a-t 2012; 43: 35-6](#)).^{5,6} Ältere Prophylaktika sind ohne diese Einschränkung zugelassen, da die Unterteilung in chronische und episodische Migräne (entsprechend bis zu 14 Migränetagen pro Monat) erst später eingeführt wurde.** Bei episodischer Migräne lässt sich für Botulinumtoxin in mehreren Studien kein Nutzen belegen.^{1,7} Migräneprophylaktika verringern die Zahl der Migränetage gegenüber Placebo im Mittel lediglich um etwa ein bis zwei Tage pro Monat und sind damit nur mäßig wirksam. Sie bergen zudem zum Teil ausgeprägte Störeffekte, und es sind zahlreiche Kontraindikationen und Warnhinweise zu beachten.^{2,7}

** Nach Einschätzung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA dürften an klinischen Studien zu diesen Mitteln überwiegend Patienten mit episodischer Migräne teilgenommen haben.⁷ Bei chronischer Migräne ist in placebokontrollierten Studien ein Vorteil nur für Botulinumtoxin und Topiramat belegt.⁸

Seit November ist mit ▼ **Erenumab (AIMOVIG)** erstmals ein Antikörper zur Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat

zugelassen, also bei episodischer und chronischer Migräne. Erenumab hemmt die Wirkung des Neuropeptids CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), das an der Entstehung von Migräneattacken beteiligt ist.⁹ Die Zulassung eines weiteren CGRP-Inhibitors, Galcanezumab (vorgesehener Handelsname: EMGALITY), steht kurz bevor.¹⁰

EIGENSCHAFTEN: Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den Rezeptor des Neuropeptids CGRP bindet und dessen Funktion hemmt. CGRP-Rezeptoren finden sich u.a. am Ganglion trigeminale. CGRP reguliert die nozizeptive Signalübertragung und wirkt vasodilatatorisch. Während eines Migräneanfalls soll der Spiegel deutlich ansteigen und sich beim Abklingen der Kopfschmerzen wieder normalisieren. Intravenöse Infusion von CGRP löst bei Patienten migräneähnliche Kopfschmerzen aus.⁹

Dosierung	alle 4 Wochen 70 mg s.c., Dosiserhöhung auf 140 mg/4 Wochen möglich, nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien injizieren
Bioverfügbarkeit	geschätzt 82%
Spitzenspiegel	nach 4 bis 6 Tagen (Median, nach Einzeldosis)
Steady state	nach 3 Monaten
Verstoffwechslung	unspezifische Proteolyse
Halbwertszeit	28 Tage
Wechselwirkungen	werden nicht erwartet

WIRKSAMKEIT: Zwei drei- bzw. sechsmonatige plazebokontrollierte Phase-III-Studien^{11,12} prüfen den Nutzen von Erenumab bei episodischer Migräne, zu chronischer Migräne liegt eine dreimonatige Phase-II-Studie¹³ vor. Die insgesamt 2.200 Teilnehmer sind 18 bis 65 Jahre (im Median 41 bis 45 Jahre) alt, 79% bis 87% sind Frauen.⁷ Sie leiden seit mindestens zwölf Monaten an Migräne mit oder ohne Aura und weisen in den drei Monaten vor Studienbeginn 4 bis 14 Migränetage pro Monat (episodische Migräne) auf bzw. Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat, der an wenigstens 8 Tagen migräneartig ist (chronische Migräne).² Durchschnittlich 39% bis 43% der Patienten mit episodischer Migräne haben schon früher Prophylaktika verwendet, bei chronischer Migräne sind es im Mittel 72% bis 76%.⁷ In den beiden Studien bei episodischer Migräne darf die Einnahme eines Prophylaktikums in stabiler Dosis fortgesetzt werden, wovon aber lediglich 3% bis 7% Gebrauch machen.^{11,12} Bei 41% der Patienten mit chronischer Migräne besteht ein Übergebrauch von Akutmedikation, die Randomisierung wird danach stratifiziert.¹³ In den Studien zu episodischer Migräne ist Schmerzmittelübergebrauch*** ein Ausschlusskriterium.⁷ Zu den weiteren Ausschlusskriterien zählen Herzinfarkt, Schlaganfall, TIA, instabile Angina pectoris, koronarer Bypass oder Revaskularisierung innerhalb der letzten zwölf Monate und Versagen von mehr als zwei^{11,12} bzw. drei¹³ verschiedenen Migräneprophylaktika-Klassen.

*** Definiert als Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen im Monat bei gleichzeitiger regelmäßiger übermäßiger Anwendung von Kopfschmerzmitteln.⁷

Primärer Endpunkt ist in allen drei Studien der Rückgang der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zu Plazebo. Bei **episodischer Migräne** nehmen diese von eingangs im Mittel 8 Tagen unter 70 mg Erenumab im Mittel um 3 Tage ab und unter Plazebo um 2 Tage. Unter 140 mg Erenumab, das nur in einer der beiden Studien geprüft wird, sind es 4 Tage weniger (siehe Tabelle).^{11,12} Die Differenz zum Scheinmedikament von 1 bis 2 Tagen entspricht etwa dem Effekt anderer Migräneprophylaktika.^{2,7} Bei 41% (70 mg) bzw. 50% (140 mg) gehen die monatlichen Migränetage um 50% und mehr zurück (sekundärer Endpunkt) gegenüber 28% bzw. 27% unter Plazebo.^{2,11}

Tabelle: Effekte von Erenumab in Zulassungsstudien (nach^{2,9})

Parameter	chronische Migräne		episodische Migräne	
	E 70 mg	E 140 mg	E 70 mg*	E 140 mg
Monatliche Migränetage				
Ausgangswert	17,9	17,8	8,3	8,3
Änderung	-6,6	-6,6	-3,1	-3,7
Differenz zu Plazebo	beide -2,5		-1,2	-1,9
(95% CI)	(-3,5; -1,4)		(-1,5; -0,8)	(-2,3; -1,4)
≥ 50% Reduktion der monatlichen Migränetage				
Responder	39,9%	41,2%	40,6%	50,0%
Differenz zu Plazebo	16,4%	17,7%	12,3%	23,4%
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

CI = Konfidenzintervall, E = Erenumab

* Daten aus gepoolter Analyse der beiden Phase-III-Studien und einer Phase-II-Studie²

Bei **chronischer Migräne** verringert sich die Zahl der monatlichen Migränetage von eingangs im Mittel 18 Tagen unter beiden Erenumab-Dosierungen um knapp 7 Tage gegenüber 4 Tagen unter Plazebo (vgl. Tabelle).¹³ Der Effekt ähnelt damit dem von Botulinumtoxin.^{2,7} Bei etwa 40% der Anwender nehmen die monatlichen Migränetage um mindestens 50% ab (Plazebo 23%). Die Zahl der monatlichen Akutmedikationstage (weiterer sekundärer Endpunkt) geht von 9 bis 10 Tagen zu Studienbeginn unter Erenumab um 3,5 bis 4 Tage zurück und unter Scheinmedikament um 1,5 Tage (jeweils $p < 0,001$).^{9,13}

Einen statistischen Vergleich der beiden Erenumab-Dosierungen gibt es nicht. Angesichts der vorliegenden Daten halten jedoch sowohl die europäische als auch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde einen klinisch relevanten Vorteil der 140-mg-Dosis für fraglich,^{2,7} lassen diese aber dennoch ebenfalls zu, da „einige Patienten ... davon profitieren können“.^{9,14} Direkte Vergleiche mit anderen Migräneprophylaktika fehlen, ebenso Studien mit Patienten über 65 Jahre, für die Erenumab ebenfalls zugelassen ist.

STÖRWIRKUNGEN: In klinischen Studien haben mehr als 1.300 Patienten 70 mg und/oder 140 mg Erenumab mindestens ein Jahr lang angewendet, knapp 300 Patienten 18 Monate und mehr. Etwa doppelt so viele Patienten unter Erenumab (1,7% [70 mg] bzw. 2,0% [140 mg]) wie unter Plazebo (1,0%) brechen die Behandlung innerhalb der ersten zwölf Wochen wegen unerwünschter Effekte ab. Spezifische Störwirkungen lassen sich dabei nicht erkennen.²

Häufiger als unter Plazebo werden Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (5,6% [70 mg] bzw. 4,5% [140 mg]), Obstipation (1,3% bzw. 3,2%), Muskelspasmen (0,7% bzw. 2,0%) und Juckreiz (1,0% bzw. 1,8%) berichtet, die meist leicht oder mäßig ausgeprägt sind.⁹

Migräne ist mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Die Hemmung der vasodilatatorischen Effekte von CGRP könnte theoretisch bei Patienten mit bekannten oder latenten kardiovaskulären Erkrankungen die Rate ischämischer Ereignisse erhöhen oder eine Gewebeschädigung nach einem Gefäßverschluss verstärken.² Aufgrund der Ausschlusskriterien haben nur 13 Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen an klinischen Studien teilgenommen, von denen lediglich 5 Patienten 70 mg oder 140 mg Erenumab erhalten haben.² Zwei Patienten sterben in der offenen Verlängerungsphase der Studien, beide werden von der FDA als kardiovaskulärbedingte plötzliche Todesfälle eingeordnet und betreffen eher jüngere Männer (54

und 43 Jahre). Es liegen allerdings jeweils auch andere plausible Todesursachen vor. Insgesamt soll die Rate vaskulärer Ereignisse in den Studien die für Migränepatienten zu erwartende Häufigkeit nicht übersteigen.⁷

KOSTEN: Für vierwöchentliche subkutane Injektionen von jeweils 70 mg Erenumab (AIMOVIG) sind 688 €/4 Wochen aufzuwenden und damit 2,5-mal so viel wie für Botulinumtoxin A (BOTOX; 268 €/4 Wochen bei 155 bis 195 Einheiten i.m. alle 3 Monate), etwa 30-mal so viel wie für zweimal täglich 50 mg Topiramate (TOPAMAX: 26 €/4 Wochen; TOPIRAMAT BLUEFISH: 18 €/4 Wochen) und rund 60-mal so viel wie für zweimal täglich 80 mg Propranolol (DOCITON: 12 €/4 Wochen, PROPRANOLOL AL: 11 €/4 Wochen). Gegenüber Amitriptylin kostet der Antikörper etwa 50- bis 100-mal so viel (bei täglich 50 mg; SAROTEN: 13 €/4 Wochen; AMINEURIN: 7 €/4 Wochen). Die laut Fachinformation gegebenenfalls in Betracht zu ziehende Verdoppelung der Erenumab-Dosis führt auch zu einer Verdoppelung der ohnehin exorbitant hohen Behandlungskosten, da dafür zwei Fertigungs zu 70 mg injiziert werden müssen.

ERENUMAB IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland OP 4 Wo.*		Österreich OP 4 Wo.*	
Erenumab	AIMOVIG	Novartis	1 FPen zu 70 mg	688,36	688,36	676,70	676,70
Amitriptylin	AMINEURIN SAROTEN	Hexal	100 Tbl. zu 50 mg	25,17	7,05		
		Bayer Vital	50 Tbl. zu 50 mg	22,53	12,62		
		Lundbeck	100 Tbl. zu 25 mg			9,05	5,07
Botulinumtoxin A	BOTOX	Allergan	2 Fl. zu 100 E 1 Fl. zu 100 E	802,80	267,60	414,85	276,57
Propranolol	PROPRANOLOL DOCITON INDERAL	Aliud	100 Tbl. zu 80 mg	19,72	11,04		
		Mibe	100 Tbl. zu 80 mg	20,71	11,60		
		Astra Z.	50 Tbl. zu 40 mg			8,25	18,48
Topiramate	TOPIRAMAT TOPAMAX	Bluefish	100 Tbl. zu 50 mg	32,37	18,13		
		Stada	60 Tbl. zu 50 mg			17,80	16,61
		Janssen C.	100 Tbl. zu 50 mg 60 Tbl. zu 50 mg	46,26	25,91	64,25	59,97

* Bei 70 mg Erenumab alle 4 Wochen, täglich 50 mg Amitriptylin, zweimal täglich 80 mg Propranolol oder 50 mg Topiramate bzw. 155 E. bis 195 E. Botulinumtoxin A alle 3 Monate.

■ Mit ▼Erenumab (AIMOVIG) wird erstmals ein biologischer Hemmstoff des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) zur Prophylaxe einer episodischen oder chronischen Migräne angeboten. Der monoklonale Antikörper muss alle vier Wochen subkutan injiziert werden.

■ In klinischen Studien verringern 70 mg Erenumab die Zahl der durchschnittlichen Migränetage bei episodischer Migräne von eingangs 8 Tagen um etwa 1 Tag mehr als Placebo. Bei chronischer Migräne beträgt die Differenz zum Scheinmedikament 2,5 Tage (bei eingangs 18 Tagen). Eine mindestens 50%ige Reduktion der monatlichen Migränetage wird bei 40% der Anwender beobachtet gegenüber 23% bis 30% unter Placebo.

■ Der Effekt von Erenumab entspricht im indirekten Vergleich im Wesentlichen dem anderer bei Migräne empfohlener Prophylaktika.

■ Ein relevanter Vorteil der ebenfalls zugelassenen 140-mg-Dosierung, von der laut Fachinformation „einige Patienten ... profitieren können“, ist nicht belegt.

■ Häufige Störwirkungen sind Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Obstipation, Muskelspasmen und Juckreiz.

■ **Hemmung von CGRP könnte theoretisch die kompensatorische Vasodilatation unter Ischämie-assoziierten Erkrankungen abschwächen. Wie sich das in der Praxis bei Migränepatienten auswirkt, die ohnehin ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, bleibt offen. An klinischen Studien haben Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen praktisch nicht teilgenommen.**

■ **Erenumab kostet 30- bis 100-mal so viel wie in Leitlinien empfohlene perorale Migräneprophylaktika wie Amitriptylin (SAROTEN, Generika), Propranolol (DOCITON, Generika) oder Topiramax (TOPAMAX, Generika).**

■ **Aufgrund fehlender Belege für einen Wirkvorteil sollte Erenumab unseres Erachtens erst nach Versagen oder bei Unverträglichkeit etablierter Behandlungsoptionen eingesetzt werden – vorausgesetzt, die Krankenkassen übernehmen angesichts des unklaren Zusatznutzens die Kosten.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 DIENER, H.C. et al.: Therapie der Migränenattacke und Prophylaxe der Migräne, Stand Jan. 2018; <http://www.a-turl.de/?k=pfel>
- 2 EMA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) AIMOVIG, Stand Mai 2018; <http://www.a-turl.de/?k=ltes>
- 3 G-BA: Bundesanzeiger Nr. 190 vom 15. Dez. 2010, S. 4196; <http://www.a-turl.de/?k=edek>
- 4 IA Pharma u.a.: Rote-Hand-Brief vom 9. Nov. 2018; <http://www.a-turl.de/?k=ulzt>
- 5 Allergan: Fachinformation BOTOX, Stand Sept. 2018
- 6 International Headache Society: Cephalalgia 2018; **38**: 1-211
- 7 FDA: Summary Review Erenumab, Mai 2018; <http://www.a-turl.de/?k=allu>
- 8 TASSORELLI, C. et al.: Cephalalgia 2018; **38**: 815-32
- 9 Novartis: Fachinformation AIMOVIG, Stand Aug. 2018
- 10 EMA: New medicine for the prevention of migraine. Pressemitteilung vom 21. Sept. 2018; <http://www.a-turl.de/?k=obur>
- R 11 GOADSBY, P. et al.: N. Engl. J. Med. 2017; **377**: 2123-32
- R 12 DODICK, D.W. et al.: Cephalalgia 2018; **38**: 1026-37
- R 13 TEPPER, S. et al.: Lancet Neurol. 2017; **16**: 425-34
- 14 Amgen: US-Produktinformation AIMOVIG, Stand Mai 2018; <http://www.a-turl.de/?k=usso>
- 15 G-BA: Arzneimittelrichtlinie, Anlage VI, Stand 13. Juli 2018; <http://www.a-turl.de/?k=raui>

© 2018 arznei-telegramm, publiziert am 16. November 2018

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung des arznei-telegramm® gestattet.
