

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eptinezumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Eptinezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^b unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen ^c : Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.

b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.

c. Die Behandlung mit Biologika kann in Fragestellung 2 im Rahmen einer klinischen Studie dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

Für Fragestellung 1 (Fragestellung a des pU) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Fragestellung 2 bearbeitet der pU in seinen beiden Fragestellungen b1 und b2. Für seine Fragestellung b1 folgt er der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Fremanezumab als Vergleichstherapie aus. Für seine Fragestellung b2 benennt er Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und legt einen direkten Vergleich von Eptinezumab gegenüber BSC vor. Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

Für Fragestellung 1 wurde keine relevante RCT zum Vergleich von Eptinezumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Eptinezumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit der Studie DELIVER auf der Seite von Eptinezumab und der Studie FOCUS auf der Seite von Fremanezumab vor.

Studie DELIVER (Studie mit Eptinezumab)

Die Studie DELIVER ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Eptinezumab mit Placebo. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine sich daran anschließende 48-wöchige Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Eptinezumab erhielten.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten eine dokumentierte chronische oder episodische Migräne (definiert gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition [ICHD-3]) aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≤ 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich > 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage.

Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden prophylaktischen Medikationen in den letzten 10 Jahren eingeschlossen: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat, Candesartan, Valproat / Divalproex, Botulinumtoxin A / B. Dabei musste ein Therapieversagen auf 2 der folgenden Wirkstoffe, davon ≥ 1 aufgrund unzureichender Wirksamkeit, vorliegen: Propranolol / Metoprolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan.

Insgesamt wurden in der Studie DELIVER 892 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 100 mg Eptinezumab (N = 299), 300 mg Eptinezumab (N = 294) oder Placebo (N = 299) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der Migränetage pro Monat (≤ 14 / > 14) und Land. Der pU legt die Ergebnisse für den Vergleich von Eptinezumab in der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung von 100 mg mit Placebo für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor auf ≥ 2 Wirkstoffe (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Die Teilpopulation umfasst 284 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 287 im Vergleichsarm und ist für die vorliegende Fragestellung relevant.

In der Studie war die Behandlung von akuten Migräneattacken im Studienverlauf erlaubt, allerdings mussten die Patientinnen und Patienten diese Medikation bereits vor der Studie eingenommen haben und die Dosierung sollte seit ≥ 12 Wochen vor dem Screening stabil erfolgen.

Primärerer Endpunkt der Studie war die Veränderung der monatlichen Migränetage bis Woche 12 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studie FOCUS (Studie mit Fremanezumab)

Die Studie FOCUS ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo. Die Studie wurde bereits in der Dossierbewertung A19-44 und dem dazugehörigen Addendum A19-82 ausführlich beschrieben. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten.

In die Studie wurden insgesamt 838 erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne (definiert gemäß der ICHD-3) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 6 und ≤ 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich > 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage.

Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramate), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure.

In der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren die Patientinnen und Patienten mit episodischer und chronischer Migräne in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder einer monatlichen Fremanezumab-Gabe (N = 283), einer vierteljährlichen Fremanezumab-Gabe (N = 276) oder einer Placebo-Gabe (N = 279) zufällig zugeteilt.

Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patientinnen und Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei den Patientinnen und Patienten eine episodische oder eine chronische Migräne vorlag. Die Fremanezumab-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (insgesamt 3 Dosen je 225 mg) entspricht der Zulassung. Das bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne verwendete Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Insgesamt wurden die unterschiedlichen Dosierungsschemata in dem früheren Verfahren zur Nutzenbewertung von Fremanezumab als gleichwertig angesehen und zusammengefasst betrachtet.

In der Studie war die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken bei Bedarf erlaubt.

Der pU zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten heran, die zuvor auf ≥ 2 Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin. Die Teilpopulation umfasst 388 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 195 im Vergleichsarm und ist für die vorliegende Fragestellung relevant.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau weisen die 2 Studien DELIVER und FOCUS ein sehr ähnliches Studiendesign auf, welches sich letztlich nur durch die Dauer der placebokontrollierten Phase unterscheidet. Zudem sind die Patientenpopulationen der Studien hinreichend ähnlich. Die Unterschiede in den möglichen Begleitbehandlungen zwischen den Studien DELIVER und FOCUS stellen ebenfalls nicht die hinreichende Ähnlichkeit und damit die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo infrage.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Situation kann für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zu diesem Endpunkt in der Studie FOCUS als hoch eingestuft wird.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Eptinezumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$)

Für das Ergebnis zum Endpunkt Symptomatik (Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$) liegt in der Studien FOCUS ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt, und der indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die ergänzend dargestellten Operationalisierungen Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ und mittlere Veränderung der Kopfschmerztage/Monat gilt dies ebenfalls. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Headache Impact Test-6 [HIT-6])

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den HIT-6, zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MSQoL

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über Migraine-Specific-Quality-of-Life(MSQoL)-Fragebogen, zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

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 Eptinezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo weder relevante positive noch negative Effekte von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetag/monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.

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

Tabelle 3: Eptinezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^b unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen ^c : Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.

b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.

c. Die Behandlung mit Biologika kann in Fragestellung 2 im Rahmen einer klinischen Studie dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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