



IQWiG-Berichte – Nr. 1461

Eptinezumab (Migräne) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-95
Version: 1.0
Stand: 23.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-95

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Henze

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.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Veronika Bäcker und Sabrina Wolf.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Charlotte Guddat
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Ulrike Seay
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Eptinezumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT04418765, NCT03308968

Keywords

Eptinezumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT04418765, NCT03308968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Eptinezumab wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (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 Satz 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung	I.14
I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	I.16
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt	I.17
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	I.18
I 4.1.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.29
I 4.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.31
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.32
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.32
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.34
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.35
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.43
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.43
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.43
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.46
I 6 Literatur	I.47
I Anhang A Suchstrategien	I.50
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.52
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.54

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Eptinezumab.....	I.6
Tabelle 3: Eptinezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Eptinezumab.....	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab	I.22
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.28
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.31
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.33
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.34
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.36
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab	I.38
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.39
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eptinezumab vs. Fremanezumab.....	I.44
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab	I.45
Tabelle 17: Eptinezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.46
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Eptinezumab vs. Placebo.....	I.52
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Eptinezumab vs. Placebo	I.53
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo	I.53

I **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo	I.19
--	------

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIT-6	Headache Impact Test-6
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Brückenkomparator 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 (Topiramat), 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, Topiramat 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 Migränetagen/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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eptinezumab (Stand zum 31.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Eptinezumab (letzte Suche am 30.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Eptinezumab (letzte Suche am 30.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Eptinezumab (letzte Suche am 04.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit der Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Eptinezumab (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, 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 diese Fragestellung nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eptinezumab (Stand zum 31.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Eptinezumab (letzte Suche am 30.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Eptinezumab (letzte Suche am 30.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Eptinezumab (letzte Suche am 04.07.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit der Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Eptinezumab (letzte Suche am 13.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Fremanezumab (letzte Suche am 29.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] für die Bewertung von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie DELIVER und aufseiten von Fremanezumab die Studie FOCUS.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Eptinezumab vs. Placebo						
18898A (DELIVER ^d)	nein	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6]
Fremanezumab vs. Placebo						
TEV48125-CNS-30068 (FOCUS ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [7,8]	ja [9-17]
<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 stimmt mit dem des pU überein. Die Studie FOCUS wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Fremanezumab vorgelegt und bewertet [16,17].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

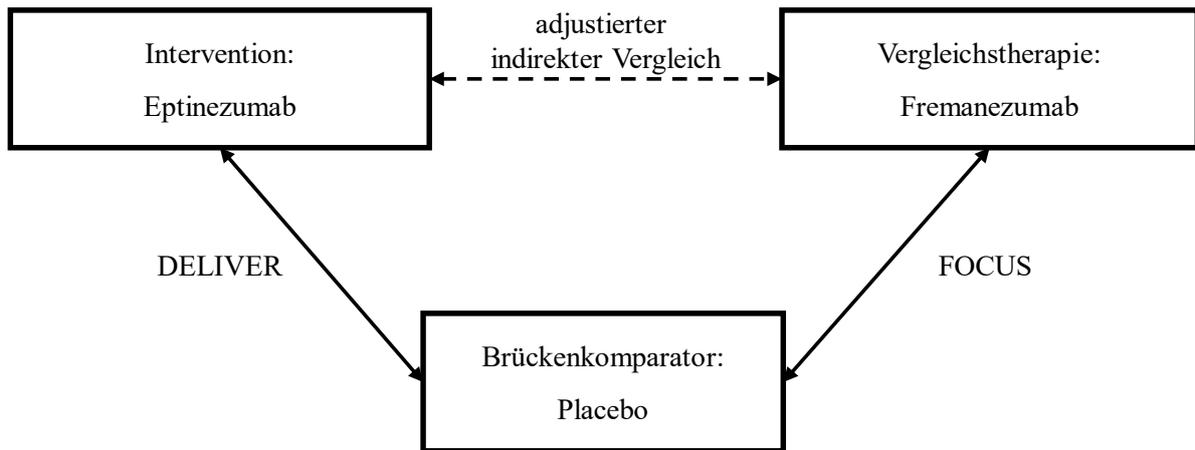


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Eptinezumab vs. Placebo						
DELIVER	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–75 Jahre) mit chronischer ^b oder episodischer ^b Migräne mit ≥ 4 Migränetage/Monat innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening und Therapieversagen von 2–4 Migräneprophylaktika ^c in den letzten 10 Jahren	Eptinezumab 100 mg (N = 299) Eptinezumab 300 mg (N = 294) ^d Placebo (N = 299) davon relevante Teilpopulation ^c : Eptinezumab 100 mg (n = 284) Placebo (n = 287)	Screening: 28–30 Tage Behandlung: 24 Wochen ^f Beobachtung: 12 Wochen nach letzter Gabe der Studienbehandlung	96 Zentren in: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 06/2020–10/2021	primär: Veränderung der monatlichen Migränetage gegenüber Baseline (Woche 12) sekundär: Gesamt mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Fremanezumab vs. Placebo						
FOCUS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischer ^b oder episodischer ^b Migräne mit ≥ 4 Migränetage/Monat und Therapieversagen von 2–4 Migräneprophylaktika ^g in den letzten 10 Jahren	Fremanezumab, mtl. 225 mg (N = 283) ^h Fremanezumab, vj. 675 mg (N = 276) Placebo (N = 279) davon relevante Teilpopulation ^c : Fremanezumab mtl./vj. (n = 388) Placebo (n = 195)	Screening / Run-in-Phase: innerhalb von 28 Tagen Behandlung: 12 Wochen ⁱ Beobachtung: 6 Monate nach letzter Gabe der Studienbehandlung	98 Zentren in: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–10/2018	primär: mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline sekundär: Gesamt mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. chronische Migräne war definiert als > 14 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 8 Migränetage; episodische Migräne war definiert als ≤ 14 Kopfschmerztage pro Monat (in der Studie FOCUS als ≥ 6 bis ≤ 14 Kopfschmerztage pro Monat), davon ≥ 4 Migränetage</p> <p>c. Definiert als dokumentiertes Therapieversagen auf 2–4 der folgenden Vortherapien: Metoprolol / Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan, Valproat / Divalproex, Clostridium botulinum Toxin Typ A / B. Darunter musste ein Therapieversagen auf 2 der folgenden Vortherapien, darunter ≥ 1 Therapieversagen aufgrund unzureichender Wirksamkeit, vorliegen: Metoprolol / Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Definition der relevanten Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die auf ≥ 2 der folgenden konventionellen Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder aufgrund von Kontraindikationen für diese nicht geeignet waren: Metoprolol / Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Clostridium botulinum Toxin A.</p> <p>f. Im Anschluss an die placebokontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen und Patienten in den Eptinezumab-Armen in einer 48-wöchigen Extensionsphase, gemäß ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung, eine weitere Behandlung mit 100 mg oder 300 mg Eptinezumab alle 12 Wochen bis Woche 60. Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 100 mg oder 300 mg Eptinezumab zugeteilt.</p> <p>g. Definiert als dokumentiertes Therapieversagen auf 2–4 der folgenden Vortherapien (Wirkstoffklassen): Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure (zur Definition von Therapieversagen siehe Studienbeschreibung)</p> <p>h. Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Dies entspricht nicht der Angabe in der Fachinformation (siehe auch A19-44 [16]).</p> <p>i. Im Anschluss an die placebokontrollierte Behandlungsphase erhalten alle Patientinnen und Patienten in einer offenen Extensionsphase eine weitere monatliche Behandlung mit 225 mg Fremanezumab für insgesamt 3 Dosen.</p> <p>mtl: monatlich; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vj: vierteljährlich</p>					

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator
Eptinezumab vs. Placebo		
DELIVER	Eptinezumab 100 mg alle 12 Wochen, i. v.	Placebo alle 12 Wochen, i. v.
<p>Notwendige Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen in den letzten 10 Jahren mit den folgenden Wirkstoffen^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Propranolol / Metoprolol ▫ Topiramat ▫ Amitriptylin ▫ Flunarizin ▫ Candesartan ▫ Valproat / Divalproex^b ▫ Clostridium botulinum Toxin Typ A / B (dokumentierte Einnahme für chronische Migräne)^b ▪ Triptane in der Vorgeschichte oder zum Studieneinschluss <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CGRP-Antikörper < 24 Wochen vor dem Screening (zur Akutbehandlung < 4 Wochen vor dem Screening) und während der Studie ▪ NSARs als Migräneprophylaxe^c ▪ Verfahren zur ZNS- und Migränebehandlung (Neuromodulation, Neurostimulation) oder therapeutische Injektionen (Triggerpunkttherapie, extrakranielle Nervenblockade, oder Facettengelenk-Injektion) < 8 Wochen vor dem Screening und während der Studie ▪ Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen im Kopf-Hals-Bereich ≤ 16 Wochen vor dem Screening und während der Studie ▪ MAO-Hemmer, Ketamin, Methysergid, Methylergonovin, oder Nimesulid < 12 Wochen vor dem Screening und während der Studie <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Migränebehandlung (verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig) erlaubt, wenn vor der Studie angefangen und die Dosierung ≥ 12 Wochen vor dem Screening stabil war ▪ Andere Arzneimittel in den gleichen Wirkstoffklassen, die nicht in der Liste unter „Notwendige Vorbehandlung“ enthalten sind, sind für andere Indikationen zulässig. ▪ nicht pharmakologische Interventionen (einschließlich kognitiver Verhaltenstherapie), wenn konstant und ≥ 12 Wochen vor dem Screening angefangen ▪ Barbiturate und verschreibungspflichtige Opiate (bspw. Tramadol oder Tapentadol) < 4 Tage/Monat bei stabiler Dosierung für mindestens 12 Wochen vor dem Screening 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator
Fremanezumab vs. Placebo		
FOCUS	<p>Fremanezumab, monatlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei chronischer Migräne: 675 mg, s. c. ▫ bei episodischer Migräne: 225 mg, s. c. ▪ gefolgt von 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt weitere 2 Dosen) <p>oder</p> <p>Fremanezumab, vierteljährlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei episodischer und chronischer Migräne: einmalige Dosis: 675 mg, s. c. ▪ gefolgt von Placebodosen alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	Placebo alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
<p>Notwendige Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen in den letzten 10 Jahren mit den folgenden Wirkstoffen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Propranolol, Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol ▫ Topiramamat ▫ Amitriptylin ▫ Flunarizin ▫ Candesartan ▫ Clostridium botulinum Toxin Typ A^d ▫ Valproinsäure <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eingriff oder Intervention gegen Migräne (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening ▪ Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen im Kopf-Hals-Bereich innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening ▪ Opiate oder Barbiturat-haltige Schmerzmittel ≥ 4 Tage innerhalb der Screeningphase ▪ Ergotamine oder Triptane als Migräneprophylaxe ▪ NSARs als Migräneprophylaxe^c ▪ CGRP-Antikörper <p>Erlaubte Begleitbehandlung^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▪ Andere Arzneimittel in den gleichen Wirkstoffklassen, die nicht in der Liste unter „Notwendige Vorbehandlung“ enthalten sind, sind für andere Indikationen zulässig. ▪ Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und während der doppelblinden Behandlungsphase unverändert bleiben. ▪ nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder Nahrungsmittelergänzungen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiierung einer Migräneprophylaxe (siehe unter „Notwendige Vorbehandlung“) während Screening / Run-in-Phase^f sowie für die Dauer der Studie^g 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
	a. Die gelisteten Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe waren < 1 Woche vor dem Screening und während der Studie nicht erlaubt. b. Valproat / Divalproex oder Botulinum toxin A/B durften nicht die letzte Therapie vor Studienbeginn sein c. niedrig dosiertes Aspirin zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erlaubt d. Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein. e. Angaben zu erlaubten nicht medikamentösen Begleitbehandlungen liegen in den Studienunterlagen nicht vor, waren aber nicht explizit ausgeschlossen (siehe [17]). f. Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen medikamentösen Migräneprophylaxe verstrichen sein. g. auch für die Behandlung anderer Indikationen als Migräne nicht erlaubt (außer als topische Darreichungsform oder als Augentropfen)	
	CGRP: Calcitonin-gene related peptide; i. v.: intravenös; MAO: Monoaminoxidase; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ZNS: zentrales Nervensystem	

Studie DELIVER (Studie mit Eptinezumab)

Die Studie DELIVER ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Eptinezumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen. 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 entweder 100 mg oder 300 mg 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] [18]) 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.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der Kopfschmerz- bzw. Migränetage/Monat erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Migränetagebuch während der 4-wöchigen Screeningphase überprüft. Gleichzeitig wurde dadurch auch die Compliance der Patientinnen und Patienten für das Ausfüllen des Tagebuchs geprüft. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Screeningphase mindestens bei 24 von 28 Tagen ($\geq 85\%$) liegen.

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, Topiramate, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung der Patientin oder des Patienten war.

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.

Gemäß Fachinformation [19] ist die empfohlene Dosierung von Eptinezumab 100 mg alle 12 Wochen, wobei einige Patientinnen und Patienten von 300 mg Eptinezumab profitieren können. Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [19]. In der Studie DELIVER wurden Patientinnen und Patienten ohne eine vorherige Dosisescalation direkt auf 300 mg Eptinezumab randomisiert, sodass dieser Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant ist und im Folgenden nicht weiter betrachtet wird.

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.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor auf ≥ 2 Wirkstoffe (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Die Teilpopulation umfasst 284 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 287 im Vergleichsarm. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Primärer 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 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. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen. Die

Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebo-kontrollierte 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 [18]) 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. Patientinnen und Patienten, die an ≥ 80 % ihrer Wachphase Kopfschmerzen aufwiesen und an < 4 Tage/Monat ohne Kopfschmerz waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten, die in der Screeningphase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten oder für > 4 Tage Opioide oder Barbiturate zur Migränebehandlung einnahmen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der Kopfschmerz- bzw. Migränetage/Monat erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Migränetagebuch während der 4-wöchigen Screeningphase überprüft. Gleichzeitig wurde dadurch auch die Compliance der Patientinnen und Patienten für das Ausfüllen des Tagebuchs geprüft. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Screeningphase ≥ 85 % betragen.

Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung der Patientin oder des Patienten war.

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 a 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 [20] beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für alle Patientinnen und Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor [20]. Da laut Einschätzung der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar sind, wurde das Dosierungsschema in der vorherigen Nutzenbewertung [16] als angemessen angesehen. Die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe wurden 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. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

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.

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	DELIVER		FOCUS	
	Eptinezumab 100 mg	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	N ^a = 284	N ^a = 287	N ^a = 388	N ^a = 195
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (11)	44 (11)	45 (11)	46 (11)
Geschlecht [w / m], %	93 / 7	89 / 11	85 / 15	87 / 13
Abstammung, n (%)				
weiß	276 (97)	279 (97)	361 (93)	182 (93)
andere	0 (0)	2 (< 1)	8 (2) ^b	3 (2) ^b
nicht berichtet	8 (3)	6 (2)	19 (5)	10 (5)
Region, n (%)				
Europa	283 (> 99)	285 (> 99)	k. A. ^c	k. A. ^c
USA	1 (< 1)	2 (< 1)	k. A. ^c	k. A. ^c
Krankheitsdauer: Zeit seit Migränediagnose [Jahre], MW (SD)	18,4 (11,7)	17,8 (11,6)	23,4 (13,1)	22,9 (13,1)
Migränentyp, n (%)				
EM	169 (60)	167 (58)	149 (38)	76 (39)
CM	115 (40)	120 (42)	239 (62)	119 (61)
Anzahl der Migränetage [Tage/Monat], MW (SD)	13,8 (5,7)	13,9 (5,8)	14,3 (5,4)	14,2 (5,9)
Anteil der Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität [%], MW (SD)	47,1 (29,8)	40,4 (29,9)	k. A.	k. A.
Anzahl der Kopfschmerztage [Tage/Monat], MW (SD) ^d	14,5 (5,7)	14,5 (5,9)	14,2 (5,8)	14,2 (6,1)
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen ^e , n (%)				
2	207 (73)	204 (71)	296 (76)	143 (73)
3	67 (24)	69 (24)	83 (21)	49 (25)
4	10 (4)	14 (5)	9 (2)	3 (2)
Art des Therapieversagens				
Kontraindikation	1 (< 1)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
unzureichende Wirksamkeit	284 (100)	286 (> 99)	k. A.	k. A.
Verträglichkeit	154 (54)	150 (52)	k. A.	k. A.
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD)	11,2 (5,5)	11,2 (6,0)	9 (6,4)	9,2 (6,7)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	DELIVER		FOCUS	
	Eptinezumab 100 mg	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	N ^a = 284	N ^a = 287	N ^a = 388	N ^a = 195
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien schwarz, asiatisch und andere				
c. Angaben zu der Region in der Gesamtpopulation n/N (%), Studie FOCUS: Europa: 479/559 (86) vs. 239/279 (86), USA: 80/559 (14) vs. 40/279 (14) (siehe [21])				
d. diskrepante Angaben innerhalb von Modul 4 A für die Studie DELIVER; es finden sich auch die Angaben; MW (SD): 14,5 (5,9) vs. 14,4 (5,5)				
e. unzureichendes Ansprechen bzw. fehlende Verträglichkeit einer prophylaktischen Therapie mit folgenden Wirkstoffen: Propranolol / Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Amitriptylin				
f. Angaben zu den Abbrüchen in der Gesamtpopulation n/N (%), wobei aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, ob es sich um Therapie- oder Studienabbrüche handelt. Studie DELIVER: 11/299 (4) vs. 5/299 (2), Studie FOCUS: 15/559 (3) vs. 13/279 (5)				
CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen sind zwischen den Armen der einzelnen Studien weitestgehend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Studien durchschnittlich etwa 45 Jahre alt sowie mehrheitlich weiß und weiblich. Die Studienpopulationen wiesen eine durchschnittliche Anzahl von etwa 14 Migränetagen/Monat auf. Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich in dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne: Dieser lag in der Studie DELIVER bei etwa 40 % und in der Studie FOCUS bei etwa 60 %. Patientinnen und Patienten in der Studie DELIVER waren durchschnittlich seit etwa 18 Jahren und in der Studie FOCUS durchschnittlich seit etwa 23 Jahren erkrankt. In beiden Studien hatten > 70 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss 2 medikamentöse Migräneprophylaxen erhalten.

Angaben zu Studien- oder Therapieabbrüchen liegen für die relevanten Teilpopulationen beider Studien nicht vor. Der Anteil an Abbrüchen war in den Gesamtpopulationen sehr niedrig. Jedoch geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob es sich um Studien- oder Therapieabbrüche handelt.

I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Studiendesign

Die beiden Studien DELIVER und FOCUS sind multizentrische, doppelblinde RCTs, in die jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne mit ≥ 4 Migränetagen im Monat eingeschlossen wurden. Ein Unterschied im Studiendesign ist die Dauer der placebokontrollierten Phase, welche in der Studie DELIVER 24 Wochen und in der Studie FOCUS 12 Wochen umfasst. Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen

Lebensqualität werden in der Studie DELIVER allerdings auch nach 12 Wochen erhoben, sodass Ergebnisse beider Studien in diesen Kategorien über einen vergleichbaren Zeitraum vorliegen. Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen für die Studie DELIVER nur über die gesamte placebokontrollierte Phase von 24 Wochen vor. Aufgrund der vergleichbar geringen Anzahl an Ereignissen bleibt dies in der vorliegenden Situation ohne Konsequenz für den indirekten Vergleich.

Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich geringfügig. Während die Studie DELIVER im Juni 2020 begann und im Oktober 2021 die placebokontrollierte Phase abgeschlossen wurde, hat die Studie FOCUS bereits im November 2017 begonnen und im Oktober 2018 wurde die placebokontrollierte Phase abgeschlossen.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Angaben zu den Patientencharakteristika und vorherigen Therapien befinden sich im Abschnitt I 4.1.2.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien DELIVER und FOCUS hinreichend vergleichbar. Da die Studienpopulation basierend auf den medikamentösen Vortherapien gleichermaßen auf die relevante Teilpopulation eingeschränkt wurde, ergeben sich für die Anzahl vorheriger fehlgeschlagener medikamentöser Migräne-Therapien keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Der Brückenkomparator im vorliegenden indirekten Vergleich ist Placebo. In beiden Studien war die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung der Migräneattacken erlaubt. Allerdings mussten die pharmakologischen Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke in der Studie DELIVER bereits ≥ 12 Wochen vor Screening stabil dosiert sein (d. h. keine erstmalige Anwendung).

In der Studie DELIVER war zudem die Anwendung nicht-medikamentöser Verfahren (einschließlich kognitiver Verhaltenstherapie) erlaubt, wenn diese seit ≥ 12 Wochen vor Screening stabil angewendet wurde. Gemäß den Angaben in Modul 4 A waren weitere Maßnahmen wie Akupunktur oder Ausdauersport ebenfalls erlaubt. Nicht-medikamentöse Maßnahmen, die während der Studie und ≥ 8 Wochen vor der Studie nicht erlaubt waren, sind Geräte zur Stimulation des Zentralnervensystems wie Neuromodulation und Neurostimulation oder eine Injektionstherapie. Für die Studie FOCUS liegen keine Angaben zum Einsatz von nicht-medikamentösen Maßnahmen vor bzw. wurden diese nicht dokumentiert. Da nicht-medikamentöse Maßnahmen in der Studie FOCUS nicht explizit ausgeschlossen waren, wurde in der Bewertung von Fremanezumab [17] jedoch davon ausgegangen, dass deren Anwendung grundsätzlich möglich war.

Die Unterschiede in den Vorgaben zur möglichen Begleitbehandlung in den Studien DELIVER und FOCUS spiegeln sich nicht in den klinischen Charakteristika – weder in der Anzahl der monatlichen Migränetage noch in der monatlichen Verwendung von migränespezifischer Akutmedikation – in den Placebo-Armen der Studien DELIVER und FOCUS wider.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit. Die 2 Studien DELIVER und FOCUS weisen 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 beschriebenen 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.

I 4.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie DELIVER und der Studie FOCUS auf den deutschen Versorgungskontext aus und begründet dies unter anderem damit, dass die Studien überwiegend in europäischen Studienzentren durchgeführt wurden, in denen der Versorgungsstandard von Migränapatienten als ähnlich hoch erachtet wird. Zudem wird aus den Studien für die frühe Nutzenbewertung eine Teilpopulation herangezogen,

die auf ≥ 2 Vortherapien der Wirkstoffe Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Topiramate und Flunarizin versagt hatten oder für diese nicht geeignet waren, d. h. auf Therapien, welche vom G-BA als in Deutschland „konventionelle“ Migräneprophylaktika bezeichnet wurden.

Weiterhin schließt der pU auf eine gute Übertragbarkeit auf die demografische Struktur der deutschen Bevölkerung, da der überwiegende Teil von Migränepatienten weiblich sei und in einem mittleren Lebensalter erkrankte. Dies spiegelt sich auch in den Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider, welche überwiegend weiß, weiblich und in einem mittleren Alter von Mitte 40 sind.

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 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)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Migraine-Specific-Quality-of-Life (MSQoL)-Fragebogen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab

Vergleich Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat; ergänzend: Kopfschmerztag/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Eptinezumab vs. Placebo								
DELIVER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
Fremanezumab vs. Placebo								
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<p>a. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>b. Keine vollständigen Auswertungen zu UEs vorhanden. Daten liegen nur auf SOC-Ebene und nicht auf PT-Ebene vor, eine auf vollständigen Daten basierende Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>c. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2)</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>								

Symptomatik – Migränetage/Monat

Die Beurteilung des Endpunkts Symptomatik erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage der Migränetage/Monat. Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst.

Die Migränetage/Monat wurde in beiden Studien in Anlehnung an die ICHD-3-Kriterien definiert [18]. Somit wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der beiden Operationalisierungen ausgegangen. Vor dem Hintergrund der Symptomlast der Patientinnen und Patienten stellt die Reduktion um $\geq 50\%$, unabhängig davon, ob eine episodische Migräne oder eine chronische Migräne vorliegt, ein angemessenes Responsekriterium dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird deshalb die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ herangezogen. Die Auswertungen zur Reduktion um $\geq 75\%$ werden ergänzend dargestellt. Da die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik (Migränetage/Monat) in der Studie FOCUS die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten

Vergleichs nicht erfüllen (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2), wird der indirekte Vergleich für diesen Endpunkt jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Kopfschmerztage/Monat werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Migränetage/Monat die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten genauer abbilden als die unspezifische Erfassung der Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Art. Der im vorliegenden Anwendungsgebiet interessierende Migränekopfschmerz bzw. wahrscheinliche Migränekopfschmerz gemäß ICHD-3-Klassifikation ist bereits durch die Migränetage/Monat abgebildet.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat; ergänzend: Kopfschmerztage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Eptinezumab vs. Placebo									
DELIVER	N	N	N	N	N	N	N	N	– ^a
Fremanezumab vs. Placebo									
FOCUS	N	N	H ^b	N	N	N	N	N	– ^c
<p>a. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>b. Keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorhanden.</p> <p>c. Keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden. Daten liegen nur auf SOC-Ebene und nicht auf PT-Ebene vor, eine auf vollständigen Daten basierende Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>H: hoch; HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten beider Studien mit Ausnahme des folgenden Endpunkts in der Studie FOCUS jeweils als niedrig eingestuft: Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) wird für die Studie FOCUS analog zu der vorherigen Nutzenbewertung A19-82 [17] als hoch

eingestuft, da keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Eptinezumab mit Fremanezumab bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat, die auf ≥ 2 Vortherapien mit Propranolol / Metoprolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Studie DELIVER sind Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs in I Anhang B dargestellt. Für die Studie FOCUS ist die Tabelle zu häufigen UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) ebenfalls in I Anhang B dargestellt. Angaben zu bevorzugten Begriffen (PT) liegen für die Studie FOCUS nicht vor (siehe A19-82 [17]).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (bis Woche 24)	284	0 (0)	287	0 (0)	–
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (bis Woche 12)	388	0 (0)	195	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Eptinezumab vs. Fremanezumab					–
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat					
Reduktion um $\geq 50\%$					
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (bis Woche 12)	284	123 (43,3)	287	38 (13,2)	3,27 [2,36; 4,53]; $< 0,001^b$
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (bis Woche 12)	388	144 (37,1 ^c)	195	19 (9,7 ^c)	3,82 [2,44; 5,97]; $< 0,001^d$
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Eptinezumab vs. Fremanezumab					– ^c
<i>Reduktion um $\geq 75\%$ (ergänzend dargestellt)</i>					
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (Wochen 1–12)	284	47 (16,5)	287	6 (2,1)	7,90 [3,44; 18,1]; $< 0,001^b$
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (Wochen 1–12)	388	46 (11,9 ^c)	195	5 (2,6 ^c)	4,64 [1,87; 11,48]; $< 0,001^d$
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Eptinezumab vs. Fremanezumab					– ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (bis Woche 24)	284	115 (40,5)	287	112 (39,0)	–
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (bis Woche 12)	388	208 (53,6)	195	101 (51,8 ^c)	–

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SUEs				
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (bis Woche 24)	284	4 (1,4)	287	4 (1,4)	1,0 [0,3; 4,0]; 0,987 ^f
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (bis Woche 12)	388	4 (1,0 ^c)	195	3 (1,5 ^c)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Eptinezumab vs. Fremanezumab					1,49 [0,21; 10,76]; 0,691
Abbruch wegen UEs					
Eptinezumab vs. Placebo					
DELIVER (bis Woche 24)	284	0 (0)	287	0 (0)	1,01 [0,06; 16,1]; 0,994 ^f
Fremanezumab vs. Placebo					
FOCUS (bis Woche 12)	388	3 (0,8)	195	2 (1,0 ^c)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829 ^g
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Eptinezumab vs. Fremanezumab					1,35 [0,05; 35,87]; 0,858
a. indirekter Vergleich nach Bucher [2]					
b. RR und KI: Log-Binomial-Modell; adjustiert bezüglich monatlicher Migränetage zu Studienbeginn (≤ 14 Tage/ > 14 Tage); p-Wert: Logistisches Modell; adjustiert bezüglich monatlicher Migränetage zu Studienbeginn (≤ 14 Tage/ > 14 Tage) sowie Ausgangswert. Mittlere prozentuale Änderung der monatlichen Migränetage wurde über die 3 4-Wochenintervalle berechnet. In Abhängigkeit von der Anzahl fehlender Tagebucheinträge (< 14 Tage/ ≥ 14 Tage) und ggf. vom Abbruchgrund wurden diese ersetzt; in den 3 4-Wochenintervallen lagen in beiden Behandlungsgruppen für > 90 % der Patientinnen und Patienten Tagebucheinträge an ≥ 21 Tage vor.					
c. eigene Berechnung					
d. RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]): unadjustiert; Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ausgangswert wurden als Nicht-Ansprecher gewertet. Bei Tagebucheinträgen an ≥ 10 Tage/Monat wurde basierend auf den vorhandenen Daten eine Hochrechnung auf 28 Tage vorgenommen; bei Tagebucheinträgen an < 10 Tage/Monat wurden die fehlenden Werte anhand LOCF fortgeschrieben. Der Umfang vorgenommener Ersetzungen ist unklar.					
e. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt I 4.2.2).					
f. RR und KI: Log-Binomial-Modell; p-Wert: CMH-Test; jeweils adjustiert bezüglich monatlicher Kopfschmerztagen zu Studienbeginn (≤ 14 Tage/ > 14 Tage). Im Falle einer Nullzelle wurde in der entsprechenden Vierfeldertafel auf jeden Zelleintrag der Korrekturwert 0,5 addiert; für die Berechnung des RR sowie die Durchführung des Tests wurde die Korrektur je Stratum vorgenommen, d. h. nur Strata mit Nullzellen wurden angepasst.					
g. RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]): unadjustiert					
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab

Endpunkt- kategorie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf bis Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf bis Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity							
<i>Symptomatik: Kopfschmerztag/Monat, jegliche Schwere (ergänzend dargestellt)</i>							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	284	14,5 (5,7)	-4,6 (0,4) ^c	287	14,5 (5,9)	-2,0 (0,4) ^c	-2,7 [-3,4; -1,9]; < 0,001 ^c
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	14,2 (5,8)	-4,7 (4,6)	195	14,2 (6,1)	-1,3 (4,2)	-3,47 [-4,32; -2,62]; < 0,001 ^d
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							- ^e
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Für die Studie DELIVER werden Angaben zum SE, für die Studie FOCUS zur SD gemacht.</p> <p>c. MW und SE (mittlere Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM. In Abhängigkeit von der Anzahl fehlender Tagebucheinträge (< 14 Tage/ ≥ 14 Tage) und ggf. vom Abbruchgrund wurden diese ersetzt; in den 3 4-Wochenintervallen lagen in beiden Behandlungsgruppen für > 90 % der Patientinnen und Patienten Tagebucheinträge an ≥ 21 Tage vor. Effekt stellt den Unterschied in den mittleren Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten 12 Wochen des Studienverlaufs dar.</p> <p>d. MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); gemäß Studienunterlagen: MMRM. Patientinnen und Patienten mit fehlendem Ausgangswert wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei Tagebucheinträgen an ≥ 10 Tage/Monat wurde basierend auf den vorhandenen Daten eine Hochrechnung auf 28 Tage vorgenommen; bei Tagebucheinträgen an < 10 Tage/Monat wurden die fehlenden Werte anhand LOCF fortgeschrieben. Der Umfang vorgenommener Ersetzungen ist unklar. Effekt stellt den Unterschied in den mittleren Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen in den 12 Wochen des Studienverlaufs dar.</p> <p>e. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt I 4.2.2).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	
Morbidität							
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ^c							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	k. A. ^d	66,6 (4,7)	-7,1 (0,7) ^e	k. A. ^d	66,3 (4,4)	-3,2 (0,6) ^e	-3,8 [-5,1; -2,6]; < 0,001 ^e
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	64,2 (4,4)	-6,4 (7,2)	195	64,0 (5,2)	-3,0 (6,2)	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							
							-0,43 [-2,08; 1,22]; 0,609
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^h							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	k. A. ^d	76,0 (19,0)	2,3 (1,5) ^e	k. A. ^d	73,9 (20,6)	-2,9 (1,5) ^e	5,2 [2,20; 8,29]; < 0,001 ^e
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	69,6 (21,2)	6,3 (20,1)	195	70,1 (20,1)	1,7 (17,6)	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							
							0,98 [-3,26; 5,22]; 0,650

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL ^h							
Einschränkung der Rollenfunktion							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	k. A. ^d	35,7 (17,6)	25,3 (1,9) ^e	k. A. ^d	35,0 (17,0)	14,0 (1,8) ^e	11,3 [7,87; 14,8]; < 0,001 ^e
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	47,6 (17,4)	18,3 (20,4)	195	47,6 (19,0)	9,7 (17,2)	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							2,24 [-2,54; 7,02]; 0,358
Verhinderung der Rollenfunktion							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	k. A. ^d	50,2 (21,6)	23,1 (1,7) ^e	k. A. ^d	50,4 (22,0)	11,8 (1,7) ^e	11,3 [8,01; 14,5]; < 0,001 ^e
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	63,2 (20,4)	14,5 (18,5)	195	64,2 (21,0)	8,6 (17,4)	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							5,49 [1,08; 9,9]; 0,015 SMD: 0,2 [0,04; 0,35]
Emotionale Verfassung							
Eptinezumab vs. Placebo							
DELIVER	k. A. ^d	50,1 (24,5)	21,2 (2,0) ^e	k. A. ^d	48,6 (26,7)	9,9 (1,9) ^e	11,3 [7,63; 15,0]; < 0,001 ^e
Fremanezumab vs. Placebo							
FOCUS	388	60,6 (23,9)	16,6 (22,6)	195	60,6 (25,3)	8,1 (21,9)	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab							2,16 [-3,01; 7,33]; 0,413

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE bzw. SD) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Für die Studie DELIVER werden Angaben zum SE, für die Studie FOCUS zur SD gemacht.</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten eine geringere allgemeine Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz (Skalenspannweite 36 bis 78), im direkten Vergleich bedeutet ein negativer Gruppenunterschied ein Vorteil für Eptinezumab bzw. Fremanezumab. Im indirekten Vergleich bedeuten negative Effekte einen Vorteil für Eptinezumab.</p> <p>d. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; es liegen lediglich Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Erhebung zu verschiedenen Zeitpunkten vor. Demnach müssen jedoch mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen eingegangen sein.</p> <p>e. MW und SE (mittlere Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 12 dar.</p> <p>f. MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); gemäß Studienunterlagen: MMRM. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 12 dar.</p> <p>g. indirekter Vergleich nach Bucher [2]</p> <p>h. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100) bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite Einschränkung der Rollenfunktion 7 bis 42, Verhinderung der Rollenfunktion 4 bis 24, Emotionale Funktion 3 bis 18), im direkten Vergleich bedeutet ein positiver Gruppenunterschied ein Vorteil für Eptinezumab bzw. Fremanezumab. Im indirekten Vergleich bedeuten positive Effekte einen Vorteil für Eptinezumab.</p> <p>i. MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); gemäß Studienunterlagen: ANCOVA. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 12 dar.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

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.

Für das Ergebnis zum Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ist zudem das Verzerrungspotenzial in der Studie FOCUS hoch. 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.

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 ≥ 50 %)

Für das Ergebnis zum Endpunkt Symptomatik (Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 50 %) liegt in der Studie FOCUS ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt I 4.2.2). 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 ≥ 75 % und mittlere Veränderung der Kopfschmerz tage/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 (HIT-6)

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (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 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 MSQoL, 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

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.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Eptinezumab liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Eptinezumab mit Fremanezumab möglich.

I 4.3 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 [23].

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.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Eptinezumab vs. Fremanezumab Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	–7,1 vs. –6,4 MD: –0,43 [–2,08; 1,22] p = 0,609	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	2,3 vs. 6,3 MD: 0,98 [–3,26; 5,22] p = 0,650	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL		
Einschränkung der Rollenfunktion	25,3 vs. 18,3 MD: 2,24 [–2,54; 7,02] p = 0,358	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhinderung der Rollenfunktion	23,1 vs. 14,5 MD: 5,49 [1,08; 9,9] p = 0,015 SMD ^d : 0,2 [0,04; 0,35]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Verfassung	21,2 vs. 16,6 MD: 2,16 [–3,01; 7,33] p = 0,413	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	1,4 % vs. 1,0 % RR: 1,49 [0,21; 10,76] p = 0,691	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0,8 % RR: 1,35 [0,05; 35,87] p = 0,858	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eptinezumab vs. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Eptinezumab vs. Fremanezumab Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Effektschätzung aus indirektem Vergleich wegen nicht ausreichender Ergebnissicherheit nicht dargestellt (siehe Abschnitt I 4.2.2).</p> <p>d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RR: relatives Risiko; SMD: Standardmittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %) liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	

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 Migränetagen/Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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 Topiramat 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, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.</p> <p>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.</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.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
3. Lundbeck. Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments; study 18898A; Integrated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
4. H. Lundbeck. Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments [online]. [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25.
5. H. Lundbeck. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Participants That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418765>.
6. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21(7): 597-607. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00185-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5).
7. Teva Branded Pharmaceutical Products R and D. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments [online]. [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30.
8. Teva Branded Pharmaceutical Products R and D. An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe) [online]. 2019 [Zugriff: 18.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/>.

10. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203): 1030-1040. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
11. Ashina M, Cohen JM, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 68. <https://dx.doi.org/10.1186/s10194-021-01279-7>.
12. Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V et al. Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache* 2021; 61(9): 1376-1386. <https://dx.doi.org/10.1111/head.14196>.
13. Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK et al. Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. *Headache* 2021; 61(6): 916-926. <https://dx.doi.org/10.1111/head.14127>.
14. Pazdera L, Cohen JM, Ning X et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia* 2021; 41(10): 1075-1088. <https://dx.doi.org/10.1177/03331024211008401>.
15. Spierings ELH, Karppa M, Ning X et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 26. <https://dx.doi.org/10.1186/s10194-021-01232-8>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-44_Fremanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44 [online]. 2019 [Zugriff: 14.11.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-82_Fremanezumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-44_V1-0.pdf.
18. International Headache Society. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen; 3. Auflage; Kurztitel: ICHD-3 [online]. 2018 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/10/ICHD-3-Deutsche-%C3%9Cbersetzung-German-Translation-2018.pdf>.
19. Lundbeck. VYEPTI 100mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. TEVA. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. 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>.
22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Eptinezumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
eptinezumab OR ALD-403

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
eptinezumab* OR ALD-403 OR ALD403 OR (ALD 403)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
eptinezumab OR ALD-403 OR ALD403 OR ALD 403

Suche zu Fremanezumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
fremanezumab OR TEV-48125 OR LBR-101

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
fremanezumab* OR TEV-48125 OR TEV48125 OR (TEV 48125) OR LBR-101 OR LBR101 OR (LBR 101)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
fremanezumab OR TEV-48125 OR TEV48125 OR TEV 48125 OR LBR-101 OR LBR101 OR LBR 101

I 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
- Gesamtraten 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 erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Studie DELIVER

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Eptinezumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Eptinezumab 100 mg N = 284	Placebo N = 287
DELIVER		
Gesamtrate UEs ^c	115 (40,5)	111 (38,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	20 (7,0)	19 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,8)	14 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (14,1)	38 (13,2)
COVID-19	19 (6,7)	16 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (4,9)	11 (3,8)
Untersuchungen	8 (2,8)	11 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (7,0)	15 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,5)	19 (6,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (2,1)	11 (3,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Gesamtrate UEs ohne PT „Migräne“</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Eptinezumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Eptinezumab 100 mg N = 284	Placebo N = 287
DELIVER		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	4 (1,4)	3 (1,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. Gesamtrate SUEs ohne PT „Migräne“</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; SUE: schwerwiegend unerwünschtes Ereignis</p>		

Studie FOCUS

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fremanezumab N = 388 ^c	Placebo N = 195
FOCUS		
Gesamtrate UEs	208 (53,6) ^c	101 (52)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (15,2) ^c	39 (20)
psychiatrische Erkrankungen	18 (4,6) ^c	2 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (6,4) ^c	22 (11)
Gefäßerkrankungen	11 (2,8) ^c	4 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (7,0) ^c	22 (11)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe	16 (4,1) ^c	7 (4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41 (10,6) ^c	9 (5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	70 (18,0) ^c	35 (18)
Untersuchungen	23 (5,9) ^c	4 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (4,4) ^c	9 (5)
<p>a. MedDRA-Version 18.1; abweichend vom Studienbericht wird im Modul 4 A die Version 16.1 angegeben; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. b. Angaben zu PTs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. c. eigene Berechnung aus Angaben zu Patientenzahlen in einzelnen Fremanezumab-Armen</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>		

I Anhang C 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.

„Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden. Die Infusion von VYEPTI sollte von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden.

Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden. Im Falle einer Dosisumstellung sollte die erste Dosis nach dem neuen Schema am nächsten geplanten Dosierungstermin verabreicht werden.

Art der Anwendung

VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Nach der Verdünnung wird VYEPTI über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundiert.

Das verabreichende medizinische Fachpersonal sollte den Patienten während und nach der Infusion entsprechend der üblichen klinischen Praxis beobachten oder überwachen.

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken durchzuführen, um die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung sicherzustellen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Vor dem Verdünnen sollte das Arzneimittel (Konzentrat in den Durchstechflaschen) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nicht anwenden, wenn das Konzentrat sichtbare Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist (anders als klar bis leicht opalisierend, farblos bis bräunlich-gelb).

Sowohl für die 100 mg- als auch für die 300 mg-Dosis ist ein Beutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, um die VYEPTI-Infusionslösung wie unten beschrieben herzustellen. Für die Vorbereitung der VYEPTI-Infusionslösung dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungsmittel oder Volumina verwendet werden.

Der Infusionsbeutel mit VYEPTI-Infusionslösung ist vorsichtig zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden infundiert werden. Während dieser Zeit kann die VYEPTI-Infusionslösung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder gekühlt bei 2 – 8 °C aufbewahrt werden. Wenn die VYEPTI-Infusionslösung bei 2 – 8 °C aufbewahrt wird, muss sie vor der Infusion Raumtemperatur annehmen können. Nicht einfrieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von VYEPTI bei Patienten \geq 65 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VYEPTI bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen derzeit keine Daten vor. Eine Anwendung von VYEPTI bei Kindern unter 6 Jahren zur Prophylaxe von Migräne ist nicht vorgesehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu gewährleisten, sollten die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese (z. B. Hypertonie, ischämische Herzkrankheit) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten vor. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Kreislauferkrankungen und Hyperlipidämie liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen in der Anamnese oder Patienten mit nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Schwerwiegende Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die innerhalb weniger Minuten nach der Infusion auftreten können, berichtet. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen traten während der Infusion auf und waren nicht schwerwiegend. Tritt eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auf, muss die Verabreichung von VYEPTI sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht schwerwiegend ist, liegt die Fortsetzung der Behandlung mit VYEPTI im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten zu berücksichtigen ist.

Sonstige Bestandteile

VYEPTI enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eptinezumab wird nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Daher werden Wechselwirkungen von Eptinezumab mit Begleitmedikamenten, die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, als unwahrscheinlich erachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eptinezumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Eptinezumab ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, daher kann Eptinezumab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Eptinezumab in die Muttermilch, Wirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchbildung vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentrationen bald danach auf niedrige Werte sinken. Daher kann ein

Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Eptinezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, jedoch nur, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Die Wirkung von Eptinezumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Eptinezumab haben keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität gezeigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VYEPTI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.16
II 3 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Eptinezumab [1] als Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

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

- Teilpopulation a: Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle¹ Migräneprophylaxe infrage kommt, und
- Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen:
 - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

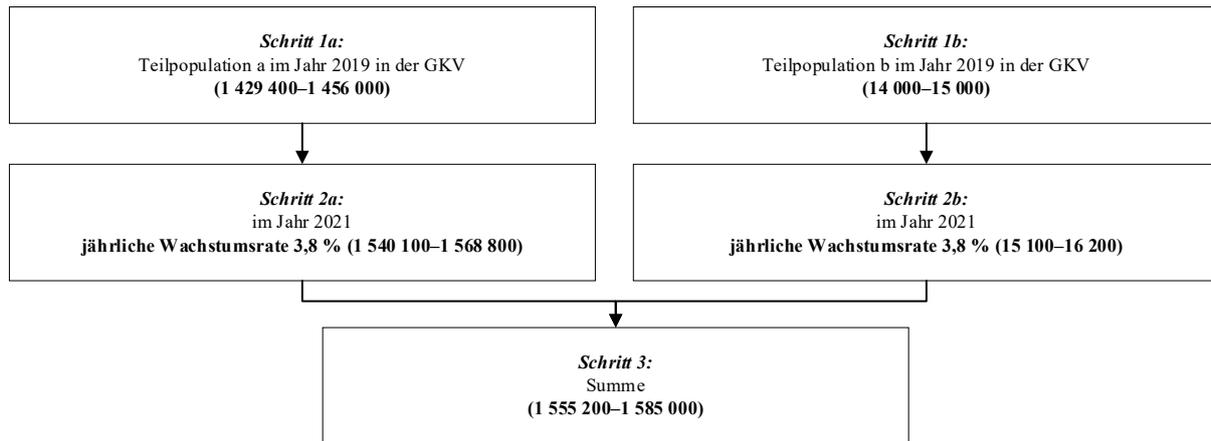
Laut pU besteht in Anbetracht der verfügbaren konventionellen Migräneprophylaxe ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, der sich aus dem Zusammenspiel aus unzureichender oder verzögerter Wirksamkeit, eingeschränkter Zulassung sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen ergibt.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

¹ 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 unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie infrage kommt. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für die chronische Migräne zugelassen [2], 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 infrage kommt.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: Teilpopulation a im Jahr 2019 in der GKV

Der pU stützt sich auf den Beschluss des G-BA zu Erenumab vom 19.09.2019 (Änderung von Patientenzahlen) [3]. Dabei nimmt der pU – Bezug nehmend auf den Beschluss des G-BA zu Erenumab vom 21.10.2021 [4] – an, dass die damaligen Teilpopulationen a² und b³ in Summe der jetzigen (neuen) Teilpopulation a entsprechen. Daher summiert der pU die Patientenzahlen der damaligen Teilpopulationen a (ca. 1 428 000 bis 1 445 000) und b (ca. 1400 bis 11 000) aus dem Jahr 2019 [3] und ermittelt so eine Anzahl von 1 429 400 bis 1 456 000 Patientinnen und Patienten in der jetzigen (neuen) Teilpopulation a im Jahr 2019 in der GKV.

Schritt 1b: Teilpopulation b im Jahr 2019 in der GKV

Der pU stützt sich auf den Beschluss des G-BA zu Erenumab vom 02.05.2019 [5] und entnimmt ihm für die damalige Teilpopulation c⁴ eine Anzahl von ca. 14 000 bis 15 000 Patientinnen und Patienten in der GKV. Dabei nimmt der pU – Bezug nehmend auf den Beschluss des G-BA zu Erenumab vom 21.10.2021 [4] – an, dass die damalige Teilpopulation c⁴ der jetzigen (neuen) Teilpopulation b entspricht.

² 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

³ erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen

⁴ erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen

Schritte 2a und 2b: im Jahr 2021

Der pU schätzt die Patientenzahlen der Teilpopulationen a (Schritt 2a) und b (Schritt 2b) im Jahr 2021, indem er jeweils eine jährliche Wachstumsrate der Migräne von 3,8 % zugrunde legt, die im 1. Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab [6] berechnet wurde. Somit gibt der pU die folgenden Patientenzahlen an:

- Teilpopulation a: 1 540 100 bis 1 568 800 Patientinnen und Patienten in der GKV
- Teilpopulation b: 15 100 bis 16 200 Patientinnen und Patienten in der GKV

Schritt 3: Summe

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Schritten 2a und 2b und gibt somit insgesamt für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1 555 200 bis 1 585 000 Patientinnen und Patienten an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Unklar ist dabei, weshalb der pU die jährliche Wachstumsrate in den Schritten 2a und 2b bis zum Jahr 2021 statt 2022 veranschlagt.

Die vom pU ermittelten Patientenzahlen sind mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zu Schritten 1a und 2a: Teilpopulation a

Die vom pU für die jetzige (neue) Teilpopulation a angegebenen Patientenzahlen unterscheiden sich lediglich rundungsbedingt von den Patientenzahlen, die im letzten Verfahren zu Erenumab vorgelegt wurden (1 540 098 bis 1 568 758 Patientinnen und Patienten in der GKV [7]). Daher gelten die in früheren Dossierbewertungen [8-10] beschriebenen Unsicherheiten auch für die nun vom pU angegebenen Patientenzahlen. Dies betrifft beispielsweise die Anteile der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [9].

Für die jetzige (neue) Teilpopulation a zeigt sich im Abgleich mit den damaligen Teilpopulationen a und b, 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 [6] – und folglich enthalten in der vom pU gebildeten oberen Grenze der jetzigen (neuen) Teilpopulation a – erfolgte keine Einschränkung auf die Verordnung von exakt den vom G-BA damals genannten Wirkstoffklassen [8]. 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) berücksichtigt. Es ist jedoch zu beachten, dass in der jetzigen (neuen) Teilpopulation a 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 wird somit einer Übertragung der Anzahlen von den damaligen Teilpopulation a und b auf die jetzige (neue) Teilpopulation a – unter Berücksichtigung der genannten Aspekte – weitgehend gefolgt.

Zu Schritten 1b und 2b: Teilpopulation b

Die vom pU für die jetzige (neue) Teilpopulation b angegebenen Patientenzahlen basieren auf der für die damalige Teilpopulation c im 1. Dossier zu Erenumab angegebenen Spanne (14 300 bis 14 851 Patientinnen und Patienten in der GKV [6]) unter Berücksichtigung einer mit alternativer Methodik im Dossier zu Galcanezumab hergeleiteten unteren Grenze (14 623 Patientinnen und Patienten in der GKV [11]), die innerhalb der oben genannten Spanne liegt. Daher gelten die in den zugehörigen Dossierbewertungen [8,9] beschriebenen Unsicherheiten auch für die nun vom pU angegebenen Patientenzahlen. Dies betrifft beispielsweise die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die den Teilpopulationen mangels Eignung für die dafür genannten Wirkstoffe zuzuordnen sind [8], sowie den fehlenden Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die auf das zuletzt verordnete Prophylaktikum angesprochen haben [9].

Für die jetzige (neue) Teilpopulation b zeigt sich im Abgleich mit der damaligen Teilpopulation c, dass Valproinsäure nun nicht mehr als zu berücksichtigende Therapie aufgeführt ist. Bei der Herleitung der Patientenzahlen in dem Dossier der Erstbewertung zu Erenumab [6] – und folglich enthalten in der vom pU gebildeten Spanne der jetzigen (neuen) Teilpopulation b – erfolgte keine Einschränkung auf die Verordnung von exakt den vom G-BA damals genannten Wirkstoffklassen [8]. Dadurch erfolgte keine explizite Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die nicht auf Valproinsäure ansprachen oder für die es nicht geeignet oder verträglich war.

In der Gesamtschau wird somit einer Übertragung der Anzahl von der damaligen Teilpopulation c auf die jetzige (neue) Teilpopulation b – unter Berücksichtigung der genannten Aspekte – weitgehend gefolgt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht bis zum Jahr 2026 von einer gleichbleibenden Prävalenzrate von 3,76 % bis 4,7 % aus. Er erwartet keine wesentliche Änderung der Größe der Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Eptinezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon	1 555 200– 1 585 000	-
	Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle ^b Migräneprophylaxe infrage kommt (Teilpopulation a)	1 540 100– 1 568 800	Der pU summiert die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den damaligen Teilpopulationen a ^c und b ^d aus einem Beschluss zu Erenumab aus dem Jahr 2019 [3] und veranschlagt eine jährliche Wachstumsrate von 3,8 % bis zum Jahr 2021. Der Annahme des pU, dass die damaligen Teilpopulationen a ^c und b ^d in Summe der jetzigen Teilpopulation a entsprechen, wird weitgehend gefolgt. Die vom pU ermittelte Spanne ist jedoch mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (Teilpopulation b)	15 100– 16 200	Der pU veranschlagt eine jährliche Wachstumsrate von 3,8 % bis zum Jahr 2021 auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der damaligen Teilpopulation c ^e aus einem Beschluss zu Erenumab aus dem Jahr 2019 [5]. Der Annahme des pU, dass die damalige Teilpopulation c ^e der jetzigen Teilpopulation b entspricht, wird weitgehend gefolgt. Die vom pU ermittelte Spanne ist jedoch mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU b. Umfasst sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat 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 [2], 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 infrage kommt. c. 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 d. 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 e. 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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 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 die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Teilpopulation a: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁵
- Teilpopulation b: Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Best supportive Care, da dies nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Eptinezumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,2,12-21].

Da in den Fachinformationen von Eptinezumab und – mit Ausnahme von Flunarizin – den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1,2,12-14,16-21] 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.

Für Flunarizin veranschlagt der pU 121 bis 146 Behandlungstage. Dies entspricht den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA in dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Erenumab aus den Jahren 2019 und 2021 [22,23]. Der Berechnung liegen die Angaben zur Anfangs- und Erhaltungsdosis sowie die maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten gemäß Ausführungen des G-BA zugrunde [22,23]. Ungeachtet dessen kann die Anzahl der Behandlungstage höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird [22,23]. Dies sollte laut Fachinformation nur bei Rückkehr der behandelten Symptome geschehen [15].

II 2.2 Verbrauch

Bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch weitgehend den Fachinformationen [1,2,12,13,15-21], wobei Folgendes zu beachten ist: Für Eptinezumab wird in der Fachinformation eine Dosierung von 100 mg empfohlen [1].

⁵ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [2]

Laut Fachinformation können außerdem einige Patientinnen und Patienten von einer Dosierung von 300 mg profitieren [1]. 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 [14], sind die Kosten einer Behandlung mit Propranolol patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eptinezumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022, der erstmaligen Listung von Eptinezumab, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU für Eptinezumab angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind nachvollziehbar [1].

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [2,12-21] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Eptinezumab veranschlagt der pU keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern, da er annimmt, dass die Herstellung unmittelbar vor Applikation regelhaft in Arztpraxen erfolgt. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Stattdessen ergeben sich für Eptinezumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 1 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten – mit Ausnahme von Eptinezumab – ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Eptinezumab beinhalten die Jahrestherapiekosten neben den Arzneimittelkosten auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dabei veranschlagt der pU keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Eptinezumab, Metoprolol, Topiramid, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Erenumab und Galcanezumab sind plausibel.

Für Propranolol liegt den vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten die übliche Anfangsdosis gemäß Fachinformation [14] zugrunde. Davon abweichend sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich (siehe Abschnitt II 2.2).

Für Flunarizin sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Sie können höher ausfallen, sofern nach Beendigung der maximalen Behandlungsdauer von 6 Monaten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Fremanezumab sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Es ist außerdem zu beachten, dass laut Fachinformation [20] die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention begleitend fortgeführt werden kann, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird. Dies kann zu zusätzlichen Kosten führen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Eptinezumab sind plausibel.

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [2,12-21] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Eptinezumab ergeben sich außerdem Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: 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 Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eptinezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	5651,92–16 955,76	32,47	0	5684,39–16 988,23	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind korrekt. Es entstehen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Metoprolol	Teilpopulation a ^b	44,09–62,23	0	0	44,09–62,23	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
Propranolol		124,39–186,59	0	0	124,39–186,59	Abweichend von den Angaben des pU sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich.
Flunarizin		49,30–77,43	0	0	49,30–77,43	Die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Sie können höher ausfallen, sofern nach Beendigung der maximalen Behandlungsdauer von 6 Monaten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird (siehe Abschnitt II 2.1).
Topiramamat		277,91	0	0	277,91	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Tabelle 2: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Amitriptylin	Teilpopulation a ^b	59,17–104,10	0	0	59,17–104,10	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d		3518,86	0	0	3518,86	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
Erenumab	Teilpopulation b ^c	5993,26	0	0	5993,26	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
Galcanezumab		5532,24	0	0	5532,24	
Fremanezumab		5241,92	0	0	5241,92	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Eine ggf. begleitende Fortführung der Behandlung mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention kann zu zusätzlichen Kosten führen.
<p>a. Angaben des pU b. unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt c. 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: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A d. entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [2]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die zu erwartenden Versorgungsanteile der Zielpopulation nicht verlässlich abschätzbar sind und macht daher keine quantitativen Angaben dazu. Er sieht einen hohen Therapiebedarf bei Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b, den er u. a. aus einer Therapieabbruchrate von 3,7 % ableitet unter Patientinnen und Patienten, die in der Studie DELIVER mit Eptinezumab behandelt wurden. Daraus schlussfolgert der pU, dass die Größe der Teilpopulation b einen plausiblen Rahmen für die zu versorgende Patientenpopulation darstellt.

II 3 Literatur

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

1. Lundbeck. Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2022 [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.
2. Abbvie. BOTOX 50/100/200 Allergan-Einheiten.
3. 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: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19_AM-RL-XII_Erenumab_Aenderung_Patientenzahlen_D-407_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)) [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.
6. Novartis Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig), Modul 3 [online]. 2018 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
7. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/679/#dossier>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-71_Erenumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-28_Galcanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-58_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Lilly Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Galcanezumab (Emgality); Modul 3 [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf.
12. Aliud Pharma. Metoprolol AL, Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://fachwelt.aliud.de/media/3300/metoprolol-al_202010_veroeff20211116.pdf.
13. Hexal. MetoHEXAL, Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_469_code_a4hsy04656.php.
14. Mibe. Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten.
15. Acis Arzneimittel. Flunarizin acis.
16. Hexal. Topiramamat HEXAL Filmtabletten, Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_1407_code_v12r50j74z.php.
17. Hexal. Amineurin Filmtabletten, Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_37_code_rjh1pt7228.php.
18. AbZ Pharma. Amitriptylin-CT Tabletten.
19. Novartis Pharma. Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen.
20. Teva. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen.
21. Lilly Deutschland. Emgality.
22. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 2021 [Zugriff: 11.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.