

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Eptinezumab

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme Lundbeck GmbH	46
5.2	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	82
5.3	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	87

5.4	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	93
5.5	Stellungnahme International Headache Society; Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers.....	97
5.6	Stellungnahme European Headache Federation; Prof. Uwe Reuter	106
5.7	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	113
5.8	Stellungnahme Teva GmbH.....	124
5.9	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	135
5.10	Stellungnahme Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.	142
5.11	Stellungnahme d Ad hoc Kommission Niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft Frau Dr. Gendolla.....	148
5.12	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	153
D.	Anlagen	158
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	158
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	169

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eptinezumab am 1. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eptinezumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eptinezumab (Vyepti) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Eptinezumab die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramate, die Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.
- zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegen drei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019), Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) sowie Fremanezumab (Beschluss vom 7. November 2019) vor. Darüber hinaus liegt ein Beschluss zur Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für Erenumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) vor.
- Für Valproinsäure liegen Beschlüsse vom 20. März 2020 und 18. August 2022 zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist und keine Überlegenheit einer der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben. Auf Basis der aggregierten Evidenz sind in der Migräneprophylaxe entsprechend verschiedene Behandlungssituationen zu unterscheiden, sodass auf Basis der vorliegenden Therapieempfehlungen verschiedene Patientenpopulationen zu betrachten sind.

In Patientenpopulation a) sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe grundsätzlich infrage kommen. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt

darüber hinaus auch für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.

Vor dem Hintergrund der für Valproinsäure mit den Beschlüssen vom 20. März 2020 und 18. August 2022 erfolgten Überarbeitungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) kann Valproinsäure derzeit in der hier zu bewertenden Indikation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden.

Fremanezumab und Galcanezumab haben in der Patientengruppe a) keinen Zusatznutzen gezeigt.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Erenumab eine erneute Nutzenbewertung aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 Verfo vorgenommen. Für die Patientengruppe a) konnte Erenumab darin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Topiramaten zeigen. Daher wird Erenumab ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption für die Patientenpopulation a) angesehen. Die nun vorgenommene Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keinen Einfluss auf das Ergebnis des laufenden Verfahrens.

In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

In Patientenpopulation b) ist für den Fall, dass erwachsene Patientinnen und Patienten auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit den zugelassenen Antikörpern Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab.

Mit Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sind in den letzten Jahren weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab und Fremanezumab jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet. Zudem werden die Antikörper in der vorliegenden Therapiesituation als in der Versorgung etabliert angesehen. Auch unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz erscheint es für erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, insgesamt nicht länger angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Vielmehr entwickelte sich das Indikationsgebiet insofern weiter, als dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Behandlung mit Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet wird.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eptinezumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pharmazeutische Unternehmer aufseiten der Intervention die Studie DELIVER und aufseiten von Fremanezumab die Studie FOCUS.

Die Studie DELIVER ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Eptinezumab gegenüber Placebo. Sie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine sich daran anschließende 48-wöchige Phase, in der alle Patientinnen und Patienten entweder 100 mg oder 300 mg Eptinezumab erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer seit mindestens 12 Monaten dokumentierten chronischen oder episodischen Migräne sowie mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden prophylaktischen Medikationen in den letzten 10 Jahren: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat, Candesartan, Valproat/Divalproex, Botulinumtoxin A/B. 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. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen in der Anamnese sowie nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden im Rahmen der klinischen Studien zu Eptinezumab nicht untersucht. 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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Eptinezumab 100 mg alle 12 Wochen, wobei die Notwendigkeit einer Dosisescalation auf 300 mg innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden sollte. Da in der Studie DELIVER Patientinnen und Patienten ohne vorherige Dosisescalation direkt auf 300 mg Eptinezumab randomisiert wurden, ist dieser Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Der pharmazeutische Unternehmer 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. Diese Teilpopulation umfasst 284 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 287 im Vergleichsarm. Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studie FOCUS ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo und war bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Fremanezumab. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer seit mindestens 12 Monaten dokumentierten chronischen oder episodischen Migräne sowie mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramate), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure. 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. 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 nach Vorliegen einer episodischen oder einer chronischen Migräne. Die Fachinformation sieht für alle Patientinnen und Patienten entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Die Fremanezumab-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (insgesamt 3 Dosen à 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. Diese zwei Dosierungsschemata wurden (der Einschätzung der EMA folgend) in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Fremanezumab als angemessen erachtet. Die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe wurden als gleichwertig angesehen und zusammengefasst betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien DELIVER und FOCUS traten jeweils in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage pro Monat)

Sowohl in der Studie DELIVER als auch in der Studie FOCUS wurde ein Migränetag in Anlehnung an die ICHD-3-Kriterien definiert, weswegen von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien ausgegangen wird. Es wurden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, und $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, sowohl für Eptinezumab als auch Fremanezumab jeweils gegenüber Placebo eingereicht. Sowohl eine Reduktion um $\geq 50\%$ als auch um $\geq 75\%$ der monatlichen Migränetage wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.

Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Da für die Studie FOCUS keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen, muss für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ in dieser Studie von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund ist ein adjustierter indirekter Vergleich für den vorliegenden Endpunkt nicht sachgerecht, da die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind. Der Endpunkt „Migränetage pro Monat“ wird aus diesem Grund nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik (Kopfschmerztage pro Monat)

Des Weiteren liegen Analysen aus den Studien DELIVER und FOCUS für Kopfschmerztage insgesamt, nicht aber differenziert nach Schwere oder Art des Kopfschmerzes, vor. Die Operationalisierung „Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“ im Vergleich zur Baselinephase gemittelt über den Behandlungszeitraum wird ergänzend dargestellt. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat um $\geq 50\%$ oder $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor.

Auch für den vorliegenden Endpunkt wird analog zum Endpunkt „Migränetage pro Monat“ das Verzerrungspotenzial in der Studie FOCUS als hoch eingestuft, weswegen auch an dieser Stelle der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab nicht herangezogen wird.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien DELIVER und FOCUS patientenberichtet mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zum eigenen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Einschränkung der Rollenfunktion (RFR; 7 Items), Verhinderung der Rollenfunktion (RP; 4 Items) und Emotionale Verfassung (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden der Patientinnen und Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für die Nutzenbewertung von Eptinezumab die Ergebnisse der Studien DELIVER (Eptinezumab vs. Placebo) und FOCUS (Fremanezumab vs. Placebo) sowie des adjustierten indirekten Vergleiches von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Dieser adjustierte indirekte Vergleich ermöglicht vergleichende Aussagen für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über einen Zeitraum von 12 Wochen.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen beider Studien keine Ereignisse aufgetreten.

In der Endpunktkategorie Morbidität können die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Auch in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl im HIT-6 als auch in den Domänen „Einschränkung der Rollenfunktion“ sowie „Emotionale Verfassung“ des MSQoL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab vor.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab auf Basis des adjustierten Vergleiches keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs zu Woche 12 weder relevante positive noch negative Effekte. Ein Zusatznutzen von Eptinezumab für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyepti mit dem Wirkstoff Eptinezumab.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Eptinezumab (Studie DELIVER) vs. Fremanezumab (Studie FOCUS) über den Brückenkomparator Placebo zu Woche 12 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus der schriftlichen Stellungnahme unter Berücksichtigung der in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation² hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyepti (Wirkstoff: Eptinezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eptinezumab sollte durch in der Therapie der Migräne erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

² Beschlüsse zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019, und vom 21. Oktober 2021; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019; Beschluss zu Fremanezumab vom 7. November 2019

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Flunarizin werden die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wiedereingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eptinezumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Amitriptylin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flunarizin	bis zu 6 Monate	121-146	1	121-146
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Erenumab	kontinuierlich, 1 x alle 28Tage	13	1	13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Patientenpopulation b)				
Erenumab	kontinuierlich, 1 x alle 28Tage	13	1	13
Fremanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich oder alle 3 Monate	4-12	1	4-12
Galcanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eptinezumab	100 mg - 300 mg	100 mg - 300 mg	1 x 100 mg - 3 x 100 mg	4,3	4,3 x 100 mg - 12,9 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg - 75 mg	25 mg - 75 mg	1 x 25 mg - 1 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	121-146	121 x 5 mg - 146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	365	365 x 100 mg - 365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg - 120 mg	2 x 40 mg - 3 x 40 mg	365	730 x 40 mg - 1095 x 40 mg
Topiramat	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Clostridium botulinum Toxin Typ A ²	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3	8,6 x 100 Einheiten
Erenumab	70 mg - 140 mg	70 mg - 140 mg	1 x 70 mg - 1 x 140 mg	13	13 x 70 mg - 13 x 140 mg
Patientenpopulation b)					
Erenumab	70 mg - 140 mg	70 mg - 140 mg	1 x 70 mg - 1 x 140 mg	13	13 x 70 mg - 13 x 140 mg
Fremanezumab	225 mg	225 mg	1 x 225 mg	12	12 x 225 mg
	oder				
	675 mg	675 mg	3 x 225 mg	4	12 x 225 mg
Galcanezumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	12	12 x 120 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eptinezumab	1 IFK	1 392,65 €	2,00 €	131,11 €	1 259,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁴	100 FTA	18,56 €	2,00 €	0,58 €	15,98 €
Amitriptylin 75 mg ⁴	100 FTA	29,70 €	2,00 €	1,46 €	26,24 €
Flunarizin 5 mg ⁴	100 HKP	32,78 €	2,00 €	1,70 €	29,08 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Flunarizin 5 mg ⁴	50 HKP	22,66 €	2,00 €	0,90 €	19,76 €
Flunarizin 10 mg ⁴	100 HKP	52,62 €	2,00 €	3,27 €	47,35 €
Flunarizin 10 mg ⁴	50 HKP	33,37 €	2,00 €	1,75 €	29,62 €
Metoprolol 100 mg ⁴	100 TAB	14,07 €	2,00 €	0,22 €	11,85 €
Metoprolol 200 mg ⁴	100 RET	19,47 €	2,00 €	0,65 €	16,82 €
Propranolol ⁴	100 TAB	19,46 €	2,00 €	0,65 €	16,81 €
Topiram ⁴	200 FTA	83,63 €	2,00 €	5,72 €	75,91 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten PIJ	1 300,67 €	2,00 €	122,38 €	1 176,29 €
Erenumab 70mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Erenumab 140 mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Patientenpopulation b)					
Erenumab 70mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Erenumab 140 mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Fremanezumab	3 ILO	1 312,25 €	2,00 €	51,45 €	1.258,80 €
Galcanezumab	3 ILO	1 465,34 €	2,00 €	138,01 €	1 325,33 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eptinezumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Eptinezumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Februar 2023 (BAnz AT 24.04.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eptinezumab wie folgt ergänzt:

Eptinezumab

Beschluss vom: 16. Februar 2023

In Kraft getreten am: 16. Februar 2023

BAnz AT 09.05.2023 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Januar 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-95), sofern nicht anders indiziert.

Indirekter Vergleich: Eptinezumab (Studie DELIVER) vs. Fremanezumab (Studie FOCUS) über den Brückenkomparator Placebo.

Mortalität

Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben /-mortalität					
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

Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik: Migränetage/Monat					
<i>Reduktion um ≥ 50 %</i>					
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					- ^e
<i>Reduktion um ≥ 75 %</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					_e

Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MD [95 %-KI] p-Wert
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	
Symptomatik: Kopfschmerztage/Monat							
<i>jegliche Schwere (ergänzend dargestellt)</i>							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	284	14,5 (5,7)	-4,6 (0,4) ^j	287	14,5 (5,9)	-2,0 (0,4) ^j	-2,7 [-3,4; -1,9] < 0,001 ^j
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 ^k
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab					_e		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^p							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k.A. ^m	76,0 (19,0)	2,3 (1,5) ⁿ	k.A. ^m	73,9 (20,6)	-2,9 (1,5) ⁿ	5,2 [2,20; 8,29] < 0,001 ⁿ
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 ^q
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab					0,98 [-3,26; 5,22] 0,650		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MD [95 %-KI] p-Wert
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12	

			MW (SE/SD) ⁱ			MW (SE/SD) ⁱ	
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)^l							
<i>jegliche Schwere</i>							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k.A. ^m	66,6 (4,7)	-7,1 (0,7) ⁿ	k.A. ^x	66,3 (4,4)	-3,2 (0,6) ⁿ	-3,8 [-5,1; -2,6] < 0,001 ⁿ
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 ^o
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab						-0,43 [-2,08; 1,22] 0,609	
MSQoL^p							
<i>Einschränkung der Rollenfunktion</i>							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k.A. ^m	35,7 (17,6)	25,3 (1,9) ⁿ	k.A. ^m	35,0 (17,0)	14,0 (1,8) ⁿ	11,3 [7,87; 14,8] < 0,001 ⁿ
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 ^o
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab						2,24 [-2,54; 7,02] 0,358	
<i>Verhinderung der Rollenfunktion</i>							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k.A. ^m	50,2 (21,6)	23,1 (1,7) ⁿ	k.A. ^m	50,4 (22,0)	11,8 (1,7) ⁿ	11,3 [8,01; 14,5] < 0,001 ⁿ
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 ^o
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							
Eptinezumab vs. Fremanezumab						5,49 [1,08; 9,9] 0,015 SMD: 0,2 [0,04; 0,35]	
<i>Emotionale Verfassung</i>							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k.A. ^m	50,1 (24,5)	21,2 (2,0) ⁿ	k.A. ^m	48,6 (26,7)	9,9 (1,9) ⁿ	11,3 [7,63; 15,0] < 0,001 ⁿ
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 ^o
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:							

Eptinezumab vs. Fremanezumab	2,16 [-3,01; 7,33] 0,413
------------------------------	-----------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (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	19 (51,8 ^c)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
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
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
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					
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. Berechnung des IQWiG
- d. RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode): 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.
- f. RR und KI: Log-Binomial-Modell; p-Wert: CMH-Test; jeweils adjustiert bezüglich monatlicher Kopfschmerztage 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): unadjustiert
- h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- i. Für die Studie DELIVER werden Angaben zum SE, für die Studie FOCUS zur SD gemacht.
- j. 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.
- k. 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.
- l. 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.
- m. 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.
- n. 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.
- o. 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. 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.
- q. 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.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; HIT-6 = Headache Impact Test-6; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardmittelwertdifferenz; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

ca. 1 598 600 bis 1 628 400 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 15 700 bis 16 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyepti (Wirkstoff: Eptinezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eptinezumab sollte durch in der Therapie der Migräne erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eptinezumab	5 416,02 € - 16 248,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,33 € - 95,78 €
Flunarizin	48,84 € – 76,97 € ²
Metoprolol	43,25 € - 61,39 €
Propranolol	122,71 € - 184,07 €
Topiramat	277,07 €

² Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	3 372,03 €
Erenumab	3 794,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eptinezumab	5 416,02 € - 16 248,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erenumab	3 794,31 €
Fremanezumab	5 035,20 €
Galcanezumab	5 301,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 9. Mai 2023
BAnz AT 09.05.2023 B5
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Eptinezumab
(Migräne-Prophylaxe)**

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Februar 2023 (BAnz AT 24.04.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eptinezumab wie folgt ergänzt:

Eptinezumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Januar 2022):

YVEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

– Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

– Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-95), sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Indirekter Vergleich: Eptinezumab (Studie DELIVER) vs. Fremanezumab (Studie FOCUS) über den Brückenkomparator Placebo.

Mortalität

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 (%)	
Gesamtüberleben/-mortalität					
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

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 (%)	
Symptomatik: Migränetage/Monat					
Reduktion um ≥ 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	– ^e						
Reduktion um ≥ 75 %							
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	– ^e						
Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MD [95 %-KI] p-Wert
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	
Symptomatik: Kopfschmerztage/Monat							
jegliche Schwere (ergänzend dargestellt)							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	284	14,5 (5,7)	–4,6 (0,4) ^j	287	14,5 (5,9)	–2,0 (0,4) ^j	–2,7 [–3,4; –1,9] < 0,001 ⁱ
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 ^k
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^a :							
Eptinezumab vs. Fremanezumab	– ^e						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^p							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k. A. ^m	76,0 (19,0)	2,3 (1,5) ⁿ	k. A. ^m	73,9 (20,6)	–2,9 (1,5) ⁿ	5,2 [2,20; 8,29] < 0,001 ⁿ
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 ^q
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^a :							
Eptinezumab vs. Fremanezumab	0,98 [–3,26; 5,22] 0,650						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt Vergleich Studie	Eptinezumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MD [95 %-KI] p-Wert
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 12 MW (SE/SD) ⁱ	
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ^l							
jegliche Schwere							
Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k. A. ^m	66,6 (4,7)	–7,1 (0,7) ⁿ	k. A. ^x	66,3 (4,4)	–3,2 (0,6) ⁿ	–3,8 [–5,1; –2,6] < 0,001 ⁿ
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 ^o



Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:

Eptinezumab vs. Fremanezumab	-0,43 [-2,08; 1,22] 0,609
------------------------------	------------------------------

MSQoL^b

Einschränkung der Rollenfunktion

Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k. A. ^m	35,7 (17,6)	25,3 (1,9) ⁿ	k. A. ^m	35,0 (17,0)	14,0 (1,8) ⁿ	11,3 [7,87; 14,8] < 0,001 ⁿ
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 ^o

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:

Eptinezumab vs. Fremanezumab	2,24 [-2,54; 7,02] 0,358
------------------------------	-----------------------------

Verhinderung der Rollenfunktion

Eptinezumab vs. Placebo DELIVER	k. A. ^m	50,2 (21,6)	23,1 (1,7) ⁿ	k. A. ^m	50,4 (22,0)	11,8 (1,7) ⁿ	11,3 [8,01; 14,5] < 0,001 ⁿ
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 ^o

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:

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. ^m	50,1 (24,5)	21,2 (2,0) ⁿ	k. A. ^m	48,6 (26,7)	9,9 (1,9) ⁿ	11,3 [7,63; 15,0] < 0,001 ⁿ
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 ^o

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:

Eptinezumab vs. Fremanezumab	2,16 [-3,01; 7,33] 0,413
------------------------------	-----------------------------

Nebenwirkungen

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 (%)	

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (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	19 (51,8 ^c)	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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
------------------------------	-----------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Eptinezumab vs. Placebo DELIVER (bis Woche 24)	284	0 (0)	287	0 (0)	1,01 [0,06; 16,1] 0,994 ^f
Fremanezumab vs. Pla- cebo FOCUS (bis Woche 12)	388	3 (0,8)	195	2 (1,0 ^c)	0,75 [0,13; 4,47] 0,829 ^d

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:

Eptinezumab vs. Fremanezumab	1,35 [0,05; 35,87] 0,858
------------------------------	-----------------------------

^a indirekter Vergleich nach Bucher

^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 gegebenenfalls 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 Berechnung des IQWiG

^d RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode): 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.

^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 Zeileintrag der Korrekturwert 0,5 addiert; für die Berechnung des RR sowie die Durchführung des Tests wurde die Korrektur je Stratum vorgenommen, das heißt nur Strata mit Nullzellen wurden angepasst.

^g RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode): unadjustiert

^h Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

ⁱ Für die Studie DELIVER werden Angaben zum SE, für die Studie FOCUS zur SD gemacht.

^j 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 gegebenenfalls 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 zwölf Wochen des Studienverlaufs dar.

^k 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 zwölf Wochen des Studienverlaufs dar.

^l 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.

^m 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.

ⁿ 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 zwölf dar.

^o 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 zwölf dar.

^p 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.

^q 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 zwölf dar.



Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; HIT-6 = Headache Impact Test-6; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardmittelwertdifferenz; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
ca. 1 598 600 bis 1 628 400 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
ca. 15 700 bis 16 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyepti (Wirkstoff: Eptinezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eptinezumab sollte durch in der Therapie der Migräne erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eptinezumab	5 416,02 € – 16 248,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,33 € – 95,78 €
Flunarizin	48,84 € – 76,97 € ²
Metoprolol	43,25 € – 61,39 €
Propranolol	122,71 € – 184,07 €
Topiramat	277,07 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	3 372,03 €
Erenumab	3 794,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eptinezumab	5 416,02 € – 16 248,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erenumab	3 794,31 €

² Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.



Fremanezumab	5 035,20 €
Galcanezumab	5 301,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Eptinezumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eptinezumab
- **Handelsname:** Vyepti
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne-Prophylaxe (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lundbeck GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-861)

Modul 1

(PDF 577,61 kB)

Modul 2

(PDF 482,05 kB)

Modul 3A

(PDF 983,81 kB)

Modul 4A

(PDF 5,84 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 6,86 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4A

(PDF 2,61 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,04 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/>

01.12.2022 - Seite 1 von 4

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Stand der Information: Oktober 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 840,10 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eptinezumab - 2022-09-01-D-861*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eptinezumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lundbeck GmbH	21.12.2022
Novartis Pharma GmbH	13.12.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.12.2022
Pfizer Pharma GmbH	20.12.2022
International Headache Society; Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers	21.12.2022
European Headache Federation; Prof. Uwe Reuter	21.12.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.12.2022
Teva GmbH	21.12.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.	22.12.2022
Ad hoc Kommission niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft Frau Dr. Gendolla	03.01.2023
Lilly Deutschland GmbH	04.01.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lundbeck GmbH						
Frau Jung	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Ohlendorf	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Löhr	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Kessel- Steffen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Schruf	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Frau Lambertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Becker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Trescher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Kappel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Straub	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Lempert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Teva GmbH						
Frau Dr. May	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Brosch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ad hoc Kommission niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft; Frau Dr. Gendolla						
Frau Dr. Gendolla	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Lukas Höllrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Jessica Hafner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Lundbeck GmbH

Datum	20. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab/VYEPTI®
Stellungnahme von	<i>Lundbeck GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einführung</u></p> <p>Eptinezumab (Vyepti®) wurde am 01. September 2022 in Deutschland eingeführt. Zeitgleich startete das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Der Bewertungsbericht des IQWiG, auf den sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, wurde fristgerecht am 01. Dezember 2022 veröffentlicht [1].</p> <p>Eptinezumab ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [2]. Migräne ist eine schwerwiegende Erkrankung mit teils erheblicher Krankheitslast für die betroffenen Patienten. Trotz vorhandener Behandlungsoptionen gibt es Patienten, die mit konventionellen Migräneprophylaktika nicht ausreichend behandelt werden können. Gerade für diese Patientenpopulation („Patientenpopulation b“) besteht nach wie vor ein Bedarf an weiteren wirksamen und verträglichen Therapien zur Migräneprophylaxe. Nur für diese Patienten der Patientenpopulation b sieht Lundbeck Eptinezumab auch in der Versorgung als Therapieoption an.</p> <p>Eptinezumab ist der vierte monoklonale Antikörper, der in den CGRP-Signalweg eingreift (aCGRP-Antikörper), und für den nach Auffassung von Lundbeck ein Zusatznutzen in Patientenpopulation b nachgewiesen ist. Die vier Antikörper Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab haben einen ähnlichen Wirkmechanismus und sind der gleichen ATC-Gruppe zugeordnet, es handelt sich jedoch nicht um identische Moleküle. Im Behandlungsalltag hat sich gezeigt, dass ein relevanter Anteil an Patienten, die auf einen dieser Wirkstoffe nicht angesprochen haben, von einem der alternativen Wirkstoffe profitieren (Switch) [3]. Für eine ausreichende Versorgung der Patienten wird daher eine entsprechende Vielfalt verfügbarer Wirkstoffe benötigt. Eptinezumab unterscheidet sich zusätzlich maßgeblich von den anderen aCGRP-Antikörpern: Als einziger der verfügbaren Wirkstoffe wurde Eptinezumab für eine intravenöse Anwendung mit einem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dosierungsintervall von 12 Wochen entwickelt. Hieraus ergibt sich ein spezifisches klinisches Anwendungsprofil. Die Gabe als Infusion sichert die Therapieadhärenz, die Behandler haben bei der Verabreichung unmittelbaren Kontakt zu ihren Patienten und das Monitoring wird erleichtert.</p> <p>Mit der Studie DELIVER liegt eine direkt vergleichende Studie gegenüber Best Supportive Care (BSC) vor, die zeigt, dass Eptinezumab in Patientenpopulation b einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen hat und damit den anderen drei Antikörpern in Bezug auf den Zusatznutzen keinesfalls unterlegen ist. Dieser Vergleich (Eptinezumab vs. BSC) wurde vom IQWiG jedoch nicht beurteilt, die durchgeführte Bewertung beschränkt sich auf den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab. Daraus ergeben sich einige allgemeine Aspekte, zu denen Lundbeck im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme Position beziehen wird. Die grundlegende Anerkennung des vorgelegten indirekten Vergleiches durch das IQWiG wird von Lundbeck begrüßt, der abgeleitete Zusatznutzen unterscheidet sich jedoch. Diese Diskrepanz wird in der folgenden Stellungnahme ebenfalls erläutert und die Position von Lundbeck erneut begründet.</p> <p>Allgemeine Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Dem Stellenwert der aCGRP-Antikörper in der Migräneprophylaxe trägt der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Eptinezumab Rechnung, indem er Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab in der Patientenpopulation b als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Diese Festlegung entspricht dem beträchtlichen Zusatznutzen, den Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und auch Eptinezumab in dieser Patientenpopulation haben, bringt aber gleichzeitig auch ein Ungleichgewicht und Verfahrensinkonsistenzen bei der Nutzenbewertung von Eptinezumab im Vergleich zu den Nutzenbewertungen der drei anderen aCGRP-Antikörper zutage, die im Rahmen dieser Stellungnahme noch einmal erläutert werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab konnte auf Basis von placebokontrollierten Studien (Komparator BSC) ein beträchtlicher Zusatznutzen in	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenpopulation b gezeigt werden. Obwohl für Eptinezumab mit DELIVER eine ähnliche – oder sogar bessere, da umfassendere – Datenbasis vorliegt, wird der Vergleich vs. BSC durch das IQWiG nicht bewertet. Die unterschiedliche Berücksichtigung von Evidenz ist umso kritischer zu betrachten, als dass es sich um Wirkstoffe der gleichen Wirkstoffklasse handelt, die nach den rechtlichen Vorgaben nach den gleichen Maßstäben bewertet werden müssen.</p> <p>→ 1. Änderung der zVT gegenüber anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse, Unvereinbarkeit der Änderung der zVT mit § 6 Abs. 3 AM-NutzenV</p> <ul style="list-style-type: none">• Durch die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von BSC zu „Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab“, kann der Zusatznutzen von Eptinezumab für Patientenpopulation b, basierend auf den Daten der DELIVER Studie, nur über einen indirekten Vergleich gezeigt werden. Damit ist die Aussagekraft der Nachweise wesentlich verändert im Vergleich zu den Bewertungsverfahren der Komparatoren, da ein relevanter Unterschied besteht, ob ein Vergleich gegenüber BSC oder ein Vergleich gegenüber aCGRP-Antikörpern vorgenommen wird. Im Gegensatz zu den Bewertungen der Komparatoren kommt das IQWiG in seinem jetzt vorgelegten Bewertungsbericht entsprechend zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Dies hat Konsequenzen für die Erstattungsbeitragsverhandlung, die nicht in einem angemessenen Verhältnis zur vorliegenden Datenlage stehen.<p>→ 1. Änderung der zVT gegenüber anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse, Konsequenzen der unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe</p><ul style="list-style-type: none">• Der Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC ist nicht in die IQWiG-Bewertung eingeflossen, da sich diese nur auf die aktuell vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht. Der Zusatznutzen gegenüber BSC ist jedoch eine relevante Information, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Eptinezumab für Patientenpopulation b vollumfänglich bewerten zu können.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>→ 2. Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch die Beschränkung der Nutzenbewertung auf indirekte Vergleiche wird die Datenbasis auf die Endpunkte reduziert, die in mehreren Studien erhoben wurden. Dadurch bleibt ein relevanter Teil der Daten unberücksichtigt, der aus dem direkten Vergleich Eptinezumab vs. BSC für die Nutzenbewertung verwendet werden kann. Der generelle Ausschluss von Endpunkten, für die in mindestens einer Studie ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen wird, schränkt die Bewertungsgrundlage weiter ein. <p>→ 3. Vollständigkeit der berücksichtigten Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab vs. Fremanezumab vom IQWiG weicht von der Bewertung von Lundbeck ab. Sowohl Lundbeck als auch das IQWiG ziehen als maßgebliche Bewertungsgrundlage die Daten von Eptinezumab für die 100 mg-Dosierung für die ersten 12 Wochen nach Beginn der Behandlung heran. Übereinstimmend kommen beide Bewertungen zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede zuungunsten von Eptinezumab vorliegen, hingegen ein signifikanter Vorteil in der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“. In der Gesamtschau leitet Lundbeck aus den beobachteten Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. <p>→ 4. Zusatznutzen von Eptinezumab vs. Fremanezumab</p>	
<p>1. Änderung der zVT gegenüber anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Zur Erstellung des Nutzendossiers zu Eptinezumab, insbesondere zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hat Lundbeck am 28. Oktober 2020 eine Beratung durch den G-BA in Anspruch genommen (Vorgangsnummer 2020-B-231). Im Rahmen dieser</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beratung hat der G-BA für Eptinezumab zur Migräne-Prophylaxe in der Patientenpopulation b:</p> <p><i>Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</i></p> <p>folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p><i>Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab.</i></p> <p>Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab gehören wie Eptinezumab zu der Wirkstoffklasse der aCGRP-Antikörper (ATC N02CD). Die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab haben selbst bereits die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. In diesen Verfahren (D-407, D-455 und D-460 [4-9]) hat der G-BA in der Patientenpopulation c</p> <p><i>Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</i></p> <p>als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Best Supportive Care</i></p> <p>festgelegt.</p> <p>Nach Angaben des G-BA entspricht die damalige Patientengruppe c der nunmehr definierten Patientengruppe b [10].</p> <p>Für die damalige Patientengruppe c hat der G-BA für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab im Vergleich zu BSC einen beträchtlichen Zusatznutzen vergeben [4-9]. Aufgrund dieser positiven Nutzenbewertungsergebnisse hat der G-BA eine Änderung des</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standes der medizinischen Erkenntnisse angenommen und für Eptinezumab die bereits zuvor zugelassenen aCGRP-Antikörper als neue zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>I.</p> <p><u>I. Unvereinbarkeit der Änderung der zVT mit § 6 Abs. 3 AM-NutzenV</u></p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eptinezumab widerspricht § 6 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Dieser bestimmt:</p> <p><i>„Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.“</i> [11]</p> <p>Die Regelung in § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ist Ausfluss des grundrechtlich geschützten allgemeinen Gleichheitsgrundsatzes gemäß Art. 3 Abs. 1 GG und der Berufsfreiheit nach Art. 12 Abs. 1 GG. Nach der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts begründet Art. 12 Abs. 1 GG ein Recht der Unternehmen auf Teilhabe am Wettbewerb, was zwar nicht vor Zulassung von Konkurrenten, wohl aber vor ungerechtfertigter staatlicher Begünstigung von Konkurrenten schützt [12-14]. Der G-BA ist daher aufgrund seiner Grundrechtsbindung verpflichtet, allen Unternehmen gleiche Bedingungen zu bieten, um eine angemessene Gleichbehandlung der miteinander im Wettbewerb stehenden Unternehmen zu gewährleisten [15]. Somit begründet § 6 Abs. 3 AM-NutzenV eine zwingende rechtliche Vorgabe an den G-BA, die dem G-BA keinen Ermessensspielraum einräumt.</p> <p><u>Konsequenzen der unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe</u></p> <p>Eine Änderung der zVT in der gleichen Wirkstoffklasse führt zu unterschiedlichen Bewertungsmaßstäben und damit im Ergebnis zu unterschiedlichen Bewertungsergebnissen. So kommt das IQWiG bei Eptinezumab anders als bei den zuvor bewerteten aCGRP-Antikörpern aufgrund der Änderung der zVT zu dem Ergebnis, dass bei Eptinezumab kein Zusatznutzen bestünde. Dies führt zu einer einseitigen Benachteiligung von Eptinezumab gegenüber den anderen aCGRP-Antikörpern bereits auf der Bewertungsebene. Die Benachteiligung setzt sich in den anschließenden</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstattungsbetragsverhandlungen fort, da für Arzneimittel ohne Zusatznutzen von vornherein kein Erstattungsbetrag oberhalb der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verhandelt werden kann.</p> <p>Diese Problematik wird durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz vom 12. November 2022 zusätzlich verschärft. § 130b Abs. 3 S. 2 SGB V bestimmt, dass der Erstattungsbetrag mindestens 10 % unter den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Patent- oder Unterlagenschutz liegen muss, wenn das Arzneimittel keinen Zusatznutzen hat. Die anderen aCGRP-Antikörper genießen derzeit noch Unterlagen- und Patentschutz.</p> <p>Hinzu kommt, dass die Vereinbarung einer Praxisbesonderheit nur für Arzneimittel mit einem durch den G-BA festgestellten Zusatznutzen möglich ist (§ 130b Abs. 2 SGB V). Die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab haben auf der Grundlage eines festgestellten Zusatznutzens entsprechende Praxisbesonderheiten vereinbart. In der Verordnungspraxis resultieren hieraus erhebliche Vorteile für diese Wirkstoffe.</p> <p>I.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Im Ergebnis wird somit Eptinezumab durch die Änderung der zVT gegenüber den anderen bereits bewerteten aCGRP-Antikörpern einseitig im Wettbewerb benachteiligt. Die vorliegende direkt vergleichende Evidenz für Eptinezumab aus der Studie DELIVER [16] entspricht den direkt vergleichenden Studiendaten, die den Zusatznutzen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab in der nun als Patientenpopulation b bezeichneten Patientengruppe begründen [4-6]. Trotz vergleichbarer Evidenz werden die direkt vergleichenden Daten aus DELIVER durch die Änderung der Rahmenbedingungen von vornherein von der Bewertung ausgeschlossen. Eine faire Gleichbehandlung von Eptinezumab mit anderen aCGRP-Antikörpern ist damit nur gewährleistet, wenn bei der Nutzenbewertung von Eptinezumab in der Patientenpopulation b die zweckmäßige</p>	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Vergleichstherapie dieselbe ist, wie bei den bereits bewerteten aCGRP-Antikörpern Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab.</p>													
<p>2. Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC</p> <p>Das IQWiG hat in seinem Bewertungsbericht lediglich einen Teil der zu Eptinezumab vorliegenden Daten berücksichtigt. Maßgeblich liegt dies darin begründet, dass der Vergleich gegen BSC nicht der beauftragten Fragestellung entsprach. Nach Auffassung von Lundbeck ist BSC jedoch nach wie vor ein relevanter Komparator für die Nutzenbewertung von Eptinezumab (s. 1. Änderung der zVT gegenüber anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse).</p> <p>In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der 100 mg-Dosierung von Eptinezumab über die ersten 12 Behandlungswochen noch einmal dargestellt. Mit signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen für die Endpunkte Migränetage/Monat, Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Kopfschmerztage/Monat, MBS, PGIC, HIT-6 und alle drei MSQ-Skalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, emotionale Funktion), begründet sich der mindestens beträchtliche Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC auf mehr patientenrelevanten Endpunkten als das für jeden der Komparatoren der Fall ist. Relevante Sicherheitsunterschiede im Vergleich zu BSC wurden nicht beobachtet.</p> <p>Tabelle 1: Zusatznutzen von Eptinezumab 100 mg vs. BSC basierend auf den Daten der Behandlungswochen 1 - 12</p> <table border="1" data-bbox="163 1121 1120 1334"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie/Endpunkt</th> <th>Ergebnis [95%-KI]</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>- (keine Ereignisse)</td> <td>Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie/Endpunkt	Ergebnis [95%-KI]	Zusatznutzen	Mortalität			Gesamt mortalität	- (keine Ereignisse)	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.	Morbidität			<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>
Endpunktkategorie/Endpunkt	Ergebnis [95%-KI]	Zusatznutzen											
Mortalität													
Gesamt mortalität	- (keine Ereignisse)	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.											
Morbidität													

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Migränetage/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -2,8 [-3,5; -2,0] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,46]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Reduktion um ≥ 50 %	RR = 3,27 [2,36; 4,53] p < 0,0001			
	Reduktion um ≥ 75 %	RR = 7,90 [3,44; 18,1] p < 0,0001			
	Reduktion um 100 %	Eptinezumab 100 mg: 6,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0013			
Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		MD = -1,9 [-2,5; -1,4] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,72; -0,39]			
Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)		MD = -7,3 [-11; -3,6] p = 0,0001 Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]			
Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil)		Eptinezumab 100 mg: 26,1 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat		MD = -2,6 [-3,2; -1,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49]	Ergänzend dargestellt		
Kopfschmerztag e/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -2,7 [-3,4; -1,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,76; -0,43]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Reduktion um ≥ 50 %	RR = 3,14 [2,25; 4,38] p < 0,0001			

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Reduktion um $\geq 75\%$	RR = 6,48 [2,98; 14,1] p < 0,0001			
	Reduktion um 100 %	Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,020			
Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		MD = -1,9 [-2,5; -1,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,70; -0,37]			
Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)		MD = -6,9 [-10; -3,3] p = 0,0002 Hedges' g: -0,3 [-0,48; -0,15]			
MBS-Score (Most Bothersome Symptom)		MD = -0,9 [-1,1; -0,68] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,94; -0,61]	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen		
PGIC (Patient Global Impression of Change)		MD = -1,0 [-1,2; -0,83] p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,1; -0,75]	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen		
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 5,2 [2,20; 8,29] p = 0,0008 Hedges' g: 0,3 [0,12; 0,46]	Zusatznutzen nicht quantifizierbar		
	Responder ≥ 15 Punkte	RR = 1,13 [0,82; 1,57] p = 0,0969			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -3,8 [-5,1; -2,6] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,67; -0,34]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Responder ≥ 5 Punkte	RR = 1,51 [1,27; 1,79]			

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		p < 0,0001		
	Responder ≥ 6,3 Punkte	RR = 1,64 [1,33; 2,03] p < 0,0001		
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 11,3 [7,87; 14,8] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,38; 0,72]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	Responder ≥ 15 Punkte	RR = 1,31 [1,13; 1,51] p < 0,0001		
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 12</u> MD = 11,3 [8,01; 14,5] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,42; 0,76]		
	Responder ≥ 15 Punkte	RR = 1,43 [1,24; 1,65] p < 0,0001		
MSQ Emotionale Funktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 11,3 [7,63; 15,0] p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,35; 0,69]		
	Responder ≥ 15 Punkte	RR = 1,55 [1,29; 1,86] p < 0,0001		
Sicherheit/Verträglichkeit*				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7203 <u>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</u> RR = 1,0 [0,9; 1,3] p = 0,6574	Ergänzend dargestellt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,0 [0,3; 4,0]	Kein größerer/geringerer Schaden belegt		

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>p = 0,9871 <u>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</u> RR = 1,3 [0,3; 6,0] p = 0,6937</p>		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	- ^d	Kein größerer/geringerer Schaden belegt	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI-Gesamtrate)	<p>RR = 1,1 [0,6; 2,1] p = 0,7060</p>	Kein größerer/geringerer Schaden belegt	
<p>^aAMNOG Population b der DELIVER-Studie ^bFAS-Population der DELIVER-Studie ^cErgebnisse nach 24-Wochen Beobachtungszeit ^dWeder im Eptinezumab-100 mg-Arm noch im BSC (Placebo)-Arm ist ein Ereignis aufgetreten, rechnerisch ergab sich daraus ein relatives Risiko von 1,01 [0,06; 16,1] ^eNach IQWiG-Methodik ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen. AESI: <i>Adverse events of special interest</i>; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire</p>			
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Ergebnisse der DELIVER-Studie rechtfertigen einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu BSC.</p> <p>Die für 100 mg und Woche 1 – 12 beschriebenen Ergebnisse wurden auch für den zweiten Beobachtungszeitraum (Woche 13 – 24) und für die höhere Dosierung 300 mg für beide Beobachtungszeiträume bestätigt (s. Modul 4, die Ergebnisse sind an dieser Stelle nicht erneut dargestellt).</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Vollständigkeit der berücksichtigten Daten</p> <p><u>Einschränkungen in Bezug auf erhobene Endpunkte</u></p> <p>Lundbeck hat mit Fremanezumab unter den möglichen Komparatoren den gewählt, der den validesten und auch umfangreichsten indirekten Vergleich zulässt (Vergleichbarkeit sowohl der Patientenpopulation als auch der Operationalisierung der Endpunkte). Von den drei möglichen Komparatoren liegt für Fremanezumab zudem dem beträchtlichen Zusatznutzen die umfangreichste Datenbasis zugrunde (s. Tabelle 2). Trotzdem liegt es in der Natur eines indirekten Vergleiches, dass nur Ergebnisse zu Endpunkten in den Vergleich einfließen können, die in Studien beider Interventionen erhoben worden sind. Dadurch bleibt in der Regel – und auch hier – ein Teil der Daten unberücksichtigt. Aus der Studie DELIVER liegen für Eptinezumab für alle Endpunkte, für die der beträchtliche Zusatznutzen von Fremanezumab abgeleitet wurde, Daten vor. Diese Endpunkte sind [5, 9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ - Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ - Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 - MSQ, Einschränkung der Rollenfunktion - MSQ, Emotionale Verfassung <p>In die G-BA Bewertung von Fremanezumab einbezogen, aber ohne bewertungsrelevante Unterschiede wurden Gesamtmortalität, EQ-5D VAS, die MSQ-Skala Verhinderung der Rollenfunktion, und unerwünschte Ereignisse. Die Reduktion der Kopfschmerztage wurde ergänzend dargestellt. Für alle Endpunkte, die der G-BA für die Nutzenbewertung von Fremanezumab herangezogen hat (unabhängig davon, ob ein signifikanter und relevanter Unterschied beobachtet wurde oder nicht), liegen für Eptinezumab ebenfalls Daten vor (s. Tabelle 1). Zusätzlich wurden in DELIVER die patientenrelevanten Endpunkte PGIC (Patient Global Impression of Change) und MBS (Most Bothersome Symptom) erhoben. Für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>diese Endpunkte kann auf Basis der Studie DELIVER ein beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden, aus der Fremanezumab-Studie FOCUS liegen für diese Endpunkte hingegen keine Daten vor. Damit bleiben durch die Beschränkung auf den indirekten Vergleich Daten zu patienten- und bewertungsrelevanten Endpunkten bei Eptinezumab unberücksichtigt.</p> <p>Tabelle 2: Endpunkte, die dem jeweils beträchtlichen Zusatznutzen der möglichen Komparatoren in Patientenpopulation b zugrunde liegen</p> <table border="1" data-bbox="165 632 1128 999"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 632 488 676">Erenumab [4, 7]</th> <th data-bbox="488 632 810 676">Galcanezumab [6, 8]</th> <th data-bbox="810 632 1128 676">Fremanezumab [5, 9]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 676 488 999"> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • WPAI Headache, Aktivitätsbeeinträchtigung* • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 </td> <td data-bbox="488 676 810 999"> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • PGI-I (Patient Global Impression – Improvement) </td> <td data-bbox="810 676 1128 999"> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 • MSQ, Einschränkung der Rollenfunktion • MSQ Emotionale Verfassung </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 999 1128 1123">*Der WPAI Headache wurde in späteren Bewertungsverfahren nicht mehr in die Bewertung eingeschlossen. In den Tragenden Gründen ist für den beobachteten Unterschied kein Ausmaß des Zusatznutzens von Erenumab angegeben, die beobachteten Ergebnisse für die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ und den HIT-6 werden jedoch als beträchtlich eingestuft.</p> <p data-bbox="165 1193 1077 1225"><u>Einschränkungen, die sich aus der Bewertung der Aussagesicherheit ergeben</u></p> <p data-bbox="165 1246 1249 1385">Die Reduktion der monatlichen Migränetage ist der wesentliche Morbiditätseindpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Migräneprophylaxe [17-19]. Dieser Endpunkt trägt auch in allen vorangegangenen Bewertungen in Patientenpopulation b entscheidend zu dem jeweils beträchtlichen Zusatznutzen bei [4-9]. Dennoch wird dieser</p>	Erenumab [4, 7]	Galcanezumab [6, 8]	Fremanezumab [5, 9]	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • WPAI Headache, Aktivitätsbeeinträchtigung* • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • PGI-I (Patient Global Impression – Improvement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 • MSQ, Einschränkung der Rollenfunktion • MSQ Emotionale Verfassung 	<p data-bbox="1256 1217 1765 1249"><i>Symptomatik (Migränetage pro Monat)</i></p> <p data-bbox="1256 1270 2076 1385">Sowohl in der Studie DELIVER als auch in der Studie FOCUS wurde ein Migränetag in Anlehnung an die ICHD-3-Kriterien definiert, weswegen von einer hinreichenden Ähnlichkeit der</p>
Erenumab [4, 7]	Galcanezumab [6, 8]	Fremanezumab [5, 9]					
<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • WPAI Headache, Aktivitätsbeeinträchtigung* • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • PGI-I (Patient Global Impression – Improvement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ • Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ • Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 • MSQ, Einschränkung der Rollenfunktion • MSQ Emotionale Verfassung 					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt durch das IQWiG nicht in den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab einbezogen. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass nach Angaben des Instituts in einem indirekten Vergleich mit nur einer Studie pro Arm nur dann ein Zusatznutzen vergeben werden könne, wenn das Verzerrungspotenzial in beiden eingeschlossenen Studien für den jeweiligen Endpunkt niedrig sei. Die vom IQWiG vorgenommene Einschätzung des Endpunktes als „potenziell hoch verzerrt“ in der FOCUS-Studie kann jedoch in Frage gestellt werden. Der Endpunkt ist adäquat operationalisiert und berechnet; das IQWiG ist sich lediglich nicht sicher, ob die Tagebucheinträge ausreichend vollständig waren. Für die Studie FOCUS sind Angaben verfügbar, dass nahezu alle Patienten an mindestens 10 Tagen/Monat Einträge aufweisen (95 – 98 % in Monat 3) [20]. Darüber hinaus gehende Informationen zur Vollständigkeit liegen zwar nicht vor, woraus Unklarheiten in Bezug auf die Verzerrungspotenzialbewertung resultieren, es ergibt sich jedoch ein Hinweis auf eine ausreichende Vollständigkeit, so dass es ebenfalls gerechtfertigt ist, ein niedriges Verzerrungspotenzial anzunehmen. Das IQWiG hat das Verzerrungspotential im Endpunkt Reduktion der monatlichen Migränetage bereits im Addendum zur Bewertung von Fremanezumab als „hoch“ eingestuft und trotzdem die Responderanalysen für die Reduktion der monatlichen Migränetage (Reduktion $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) für die Bewertung herangezogen [21]. Die beobachteten Effekte hat das IQWiG als Zusatznutzen für Fremanezumab gewertet. Der G-BA hat die Berechnungen ebenfalls akzeptiert und die Effekte als „beträchtlichen Zusatznutzen“ bewertet. Vergleichbar müsste eine Bewertung des Effektes von Eptinezumab vs. BSC ausfallen (s. Tabelle 1).</p> <p>In dem konkreten indirekten Vergleich mit Einschluss der Studien DELIVER (Eptinezumab) und FOCUS (Fremanezumab) leitet Lundbeck auf Basis des berechneten Effektschätzers für die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zwar keinen Zusatznutzen ab, hält jedoch für eine umfassende Bewertung die Berücksichtigung dieses Endpunktes in der Berechnung und Ergebnisdarstellung für notwendig. Abweichend von der Bewertung des IQWiG stuft Lundbeck das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für beide Studien als niedrig ein. Diese Einschätzung wird vom IQWiG für die Fremanezumab-</p>	<p>Operationalisierungen in beiden Studien ausgegangen wird. Es wurden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, und $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, sowohl für Eptinezumab als auch Fremanezumab jeweils gegenüber Placebo eingereicht. Sowohl eine Reduktion um $\geq 50\%$ als auch um $\geq 75\%$ der monatlichen Migränetage wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Da für die Studie FOCUS keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen, muss für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ in dieser Studie von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund ist ein adjustierter indirekter Vergleich für den vorliegenden Endpunkt nicht sachgerecht, da die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind. Der Endpunkt „Migränetage pro Monat“ wird aus diesem Grund nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie FOCUS nicht geteilt (s. o.), sehr wohl aber für die Eptinezumab-Studie DELIVER. Die Nichtberücksichtigung des Endpunktes im indirekten Vergleich durch das IQWiG liegt somit nicht in der potenziell eingeschränkten Aussagesicherheit der Daten des zu bewertenden Arzneimittels Eptinezumab begründet, sondern der des Komparators Fremanezumab. Trotzdem wurden die potenziell hoch verzerrten Ergebnisse zur Vergabe eine beträchtlichen Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen [5, 9], die niedrig verzerrten Ergebnisse von Eptinezumab nun vom IQWiG jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab berücksichtigt. Hier zeigt sich deutlich, dass die Bewertungsmaßstäbe durch die Änderung der zVT letztlich zu Lasten von Eptinezumab deutlich verzerrt werden. Diese Schiefelage der Datenbewertung, die sich somit aus der alleinigen Berücksichtigung des indirekten Vergleiches ergibt, spiegelt sich in der Folge auch in den Informationen des IQWiG auf der Internetseite gesundheitsinformation.de wider. Auf dieser Informationsplattform für Bürgerinnen und Bürger gibt das IQWiG an, dass die Fremanezumab-Daten in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage auf einen Vorteil der Intervention hindeuten [22], bei Eptinezumab der Hersteller hingegen „keine verwertbaren Daten“ vorlegte [23]. Diese Information ist missverständlich, wenn nicht irreführend: die für Eptinezumab vorgelegten Daten sind belastbarer und von einer ähnlichen Größenordnung. Die beschriebene Sachlage macht sehr deutlich, warum bei Arzneimitteln der gleichen Wirkstoffklasse im selben Anwendungsgebiet dieselbe zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist. Anders ist eine sachgerechte und faire Bewertung nicht möglich (s. 1. Änderung der zVT gegenüber anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse).</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Für Eptinezumab liegt von den vier verfügbaren aCGRP-Antikörpern für den Vergleich vs. BSC die umfangreichste Datenbasis vor, um einen beträchtlichen Zusatznutzen zu belegen. Für keinen der anderen Wirkstoffe liegt in so vielen bewertungs- und patientenrelevanten</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkten ein sowohl signifikanter als auch klinisch relevanter Vorteil vor wie bei Eptinezumab. Durch Beschränkung der Bewertung auf den formal möglichen indirekten Vergleich geht ein Teil der vorhandenen Daten für die Bewertung verloren.</p> <p>Eptinezumab ist der einzige aCGRP-Antikörper, bei dem die Daten für den Endpunkt Migränetage/Monat als „niedrig verzerrt“ eingestuft wurden, dennoch ist es auch der einzige aCGRP-Antikörper, für den der Endpunkt vom IQWiG nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Für eine vollständige Bewertung der vorliegenden Evidenz, sollte der Effektschätzer im indirekten Vergleich zumindest berechnet und dargestellt werden, auch wenn sich in letzter Konsequenz kein Zusatznutzen ableiten lässt.</p>	<p>Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität können die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind.</p>
<p>4. Zusatznutzen vs. Fremanezumab (indirekter Vergleich)</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab in Patientenpopulation b (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen) hat Lundbeck sowohl direkte Vergleiche vs. BSC als auch indirekte Vergleiche vs. Fremanezumab vorgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass das IQWiG den Vergleich vs. BSC nicht in die Bewertung einbezogen hat. Die Konsequenzen, die sich daraus ergeben, wurden in den Punkten 1. – 3. der vorliegenden Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten aufgeführt.</p> <p>In Bezug auf die indirekten Vergleiche von Eptinezumab vs. Fremanezumab stimmt Lundbeck mit dem IQWiG in weiten Teilen der Bewertung überein. Die Eptinezumab-Dosierung von 100 mg als wesentliche Bewertungsgrundlage zu verwenden, entspricht dem Vorgehen des Herstellers. Das Gleiche trifft auch auf das Heranziehen der vergleichbaren Beobachtungsdauer von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu. Sowohl Lundbeck als auch das IQWiG ziehen die Teilpopulation „AMNOG Population b“ aus den Studien DELIVER und FOCUS für die Bewertung heran und kommen zu dem Schluss, dass die Patientenpopulationen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher ausreichend vergleichbar sind. Die vom IQWiG dargestellten Ergebnisse für die binären Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UE, sowie die kontinuierlichen Endpunkte Beeinträchtigung durch</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kopfschmerz (HIT-6), EQ-5D VAS und MSQ (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion) stimmen mit den Berechnungen von Lundbeck überein. Abweichend vom Vorgehen des IQWiG hat Lundbeck auch für die Endpunkte Migränetage/Monat, Kopfschmerztage/Monate und unerwünschte Ereignisse Effektschätzer berechnet. Auf die Relevanz der ausreichenden Berücksichtigung des Endpunktes Migränetage/Monat und der hieraus abzuleitenden patientenrelevanten Responderauswertungen (Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$) ist unter Punkt 3 der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten im Detail eingegangen worden. In der Bewertung der Berechnungen kommen IQWiG und Lundbeck gleichermaßen zu dem Schluss, dass keine signifikanten Nachteile von Eptinezumab vorliegen und ein signifikanter Vorteil zugunsten von Eptinezumab in der MSQ-Skala Verhinderung der Rollenfunktion besteht.</p> <p>Der wesentliche Unterschied in der Bewertung ergibt sich daraus, wie die Relevanz des beobachteten Vorteils von Eptinezumab in der Gesamtschau eingestuft wird. Das IQWiG zieht für diese Bewertung der Relevanz allein die standardisierte Mittelwertdifferenz des beobachteten Effektes und die allgemeine Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ heran. Die Tatsache, dass die Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ in diesem Fall unterschritten wird, bedeutet zwar, dass die klinische Relevanz des Ergebnisses auf Basis dieses Effektes nicht klar abgeleitet werden kann, auf der anderen Seite kann auf Basis der Bewertung nach Hedges' g auch nicht nachgewiesen werden, dass der Unterschied irrelevant ist, so dass auf der Basis der Gesamtdatenlage entschieden werden muss, ob trotzdem ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gerechtfertigt ist. Die Nutzenbewertung von Burosumab zeigt, dass der fehlende Nachweis für klinische Relevanz auf Basis von Hedges' g alleine kein Grund ist, um keinen Zusatznutzen abzuleiten, wenn in der Gesamtschau ein Zusatznutzen plausibel ist [24, 25]. Gemessen an der Tatsache, dass der vom IQWiG betrachtete indirekte Vergleich nur einen Teil der für Eptinezumab vorliegenden Daten einbezieht und im Vergleich vs. BSC für Eptinezumab ein Zusatznutzen für die Verhinderung der Rollenfunktion ableitbar ist, für Fremanezumab jedoch nicht, hält Lundbeck einen Zusatznutzen für</p>	<p><i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)</i></p> <p>Es zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eptinezumab für gerechtfertigt. Zusätzlich ist der Zusatznutzen für Eptinezumab auch für einen Zeitraum von 24 Wochen in einem randomisierten, kontrollierten Setting nachgewiesen. Den Unsicherheiten, die aufgrund der unklaren klinischen Relevanz bestehen, wird dadurch Rechnung getragen, dass der Zusatznutzen als „nicht quantifizierbar“ eingestuft wird.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Bewertungen des indirekten Vergleiches von IQWiG und Lundbeck kommen in weiten Teilen zu einem übereinstimmenden Ergebnis. Abweichend vom IQWiG sieht Lundbeck – unter Anerkennung der bestehenden Unsicherheiten – einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der berücksichtigt, dass ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Verhinderung der Rollenfunktion besteht (MSQ), kein signifikanter Nachteil beobachtet wurde, für Eptinezumab vs. BSC mehr signifikante und klinisch relevante Ergebnisse vorliegen und diese Ergebnisse über einen längeren Beobachtungszeitraum bestätigt sind.</p>	<p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Abgesehen von den allgemeinen Aspekten, zu denen Lundbeck Stellung bezogen hat (s. oben), enthält der Bewertungsbericht vom IQWiG die folgenden spezifischen Aspekte bzw. Änderungsvorschläge, die im Rahmen dieser Stellungnahme kommentiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Headache Impact Test HIT-6 ist ein Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sollte weiterhin als solches eingestuft werden. • Die Ergebnisse des Behandlungszeitraums Woche 13 – 24 sollten ergänzend dargestellt werden (BSC-Vergleich). • Studiendaten zur ebenfalls zugelassenen Dosierung 300 mg Eptinezumab sollten ergänzend zu den Daten der regelhaften Dosierung 100 mg dargestellt werden. • Die Ergebnisdarstellung sollte auch einen Effektschätzer für Migränetage/Monat beinhalten. • Als Reaktion auf die Kritik des IQWiG schlägt Lundbeck eine Anpassung der Patientenzahlen vor. • Da die Herstellung der Infusionslösung nicht unter sterilen Bedingungen in einer herstellenden Apotheke erfolgt, sondern 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lediglich aseptisch in der behandelnden Praxis, fallen keine Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an.	
z. B. S. I.32	<p>Thema: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass der HIT-6 nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet werden kann, sondern der Kategorie Morbidität zuzuordnen ist [1]. Der HIT-6 stellt jedoch ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar [18, 19], das sowohl validiert [26-30] als auch in der Praxis etabliert ist [31]. Auch der G-BA bewertet den HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) als Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bildet dies in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Erenumab und Fremanezumab ab [4, 5, 7, 9, 32, 33].</p> <p>Das IQWiG begründete bereits in der Erstbewertung von Erenumab seine abweichende Einordnung des Messinstruments damit, dass „diesem Instrument eine Dimension zugrunde liegt und nicht mehrere, was man für die Lebensqualität ja erwarten würde, zumindest die psychische, die soziale und die physische Dimension“ [34]. Der HIT-6 besteht aus 6 Fragen und 5 Antwortkategorien (von „nie“ bis „immer“). Diese Fragen decken jeweils</p>	<p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.</p> <p>Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Domäne ab, die die Belastung der Patienten durch ihre Kopfschmerzen widerspiegeln und umfassen Kopfschmerzschwere, Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinlegen, Fatigue, Reizbarkeit und Konzentration [35]. Somit erfasst der HIT-6 nicht alleine eine physische Komponente, sondern auch psychische und soziale Aspekte. Der HIT-6 umfasst ähnliche Aspekte wie der MSQ (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire) [35], korreliert mit anderen Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [27] und wird in Studien zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt [18, 19, 36]. Dementsprechend ist der G-BA der Einschätzung des IQWiG in der Vergangenheit nicht gefolgt und hat den HIT-6 als Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingestuft [4, 5, 7, 9, 32, 33]. An der Sachlage hat sich seit der Erstbewertung von Erenumab nichts geändert, so dass auch in der aktuellen Bewertung von Eptinezumab eine Einordnung in den Bereich gesundheits-bezogene Lebensqualität die Konsequenz sein sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der G-BA sollte den HIT-6 weiterhin als Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwenden.</p>	<p>adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.29	<p>Thema: Berücksichtigung der Daten des Beobachtungszeitraums Woche 13 – 24</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG beschreibt die unterschiedliche Studiendauer als einen der wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien DELIVER und FOCUS: „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“ [1]. Für den indirekten Vergleich bedeutet dieser Unterschied, dass aus der Studie DELIVER ein Teil der vorliegenden Daten unberücksichtigt bleiben muss. Die Berücksichtigung der Daten im indirekten Vergleich scheitert daran, dass die entsprechenden Daten für den Komparator nicht vorliegen.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass in der Migräneprophylaxe Patienten im therapeutischen Alltag auch deutlich länger als 12 Wochen behandelt werden, so dass Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie über diesen Zeitraum hinaus eine wertvolle Information für die Nutzenbewertung darstellen. Lundbeck ist der Auffassung, dass im vorliegenden Fall auch der Vergleich vs. BSC betrachtet werden muss (s. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten), nur hierdurch können Studiendaten des längsten Behandlungszeitraums in die Bewertung von Eptinezumab einbezogen werden. Im Vergleich vs. BSC ist die Beobachtungsdauer nicht durch den Komparator eingeschränkt, so dass</p>	<p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch Wirksamkeit und Sicherheit im Beobachtungszeitraum Woche 13 – 24 einbezogen werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lundbeck schlägt vor, die Daten des Beobachtungszeitraums Woche 13 – 24 als ergänzende Information mit in die Bewertung einzubeziehen, auch wenn aufgrund fehlender Informationen zu Fremanezumab ein indirekter Vergleich basierend auf diesen Daten nicht möglich ist.</p>	
Seite I.25	<p>Thema:</p> <p>Berücksichtigung der Daten der 300 mg Eptinezumab-Dosierung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass 100 mg Eptinezumab alle 12 Wochen nicht nur die Standarddosierung seien, sondern zusätzlich in der Studie DELIVER „Patientinnen und Patienten ohne eine vorherige Dosisescalation direkt auf 300 mg randomisiert“ wurden, mit der Folge, dass „dieser Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant“ sei „und im Folgenden nicht weiter betrachtet“ würde [1]. Die grundsätzliche Sachlage ist vom IQWiG korrekt beschrieben. Auch Lundbeck diskutiert den Zusatznutzen von Eptinezumab aus den genannten Gründen mit Schwerpunkt auf den Daten zu 100 mg Eptinezumab. Trotz weitgehendem Konsens ist Lundbeck abweichend vom IQWiG der Auffassung, dass auch die Daten, die für 300 mg Eptinezumab</p>	<p>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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Eptinezumab 100 mg alle 12 Wochen, wobei die Notwendigkeit einer Dosisescalation auf 300 mg innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden sollte. Da in der Studie DELIVER Patientinnen und Patienten ohne vorherige Dosisescalation direkt auf 300 mg Eptinezumab randomisiert wurden, ist dieser Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegen, von grundsätzlicher Relevanz für die Bewertung von Eptinezumab sind und eine bewertungsrelevante ergänzende Information darstellen.</p> <p>Lundbeck ist davon ausgegangen, dass eine Darstellung ohne Berücksichtigung der 300 mg-Dosierung nicht vollständig gewesen wäre. Grundlage für diese Einschätzung ist u. a. das Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab (D-407). In der Erenumab-Studie LIBERTY, die dem Zusatznutzen von Erenumab zugrunde liegt, werden die Patienten von Beginn an mit 140 mg Erenumab behandelt, obwohl davon auszugehen ist, dass die Behandlung in der Praxis mit der zugelassenen Standarddosierung von 70 mg begonnen wird: „Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen“ [37]. Dieses Vorgehen haben die Mediziner in der mündlichen Anhörung bestätigt [31]. Im Unterschied zu Eptinezumab [2] ist der Zeitpunkt, wann eine Dosisescalation erwogen werden kann/sollte, nicht so klar in der Fachinformation verankert [37]; dies lässt sich aber allein mit den längeren Dosierungsintervallen erklären (1x alle 12 Wochen Eptinezumab vs. 1x alle 4 Wochen bei Erenumab): Das längere Dosierungsintervall bei Eptinezumab hat zur Folge, dass eine Dosisanpassung erst nach 12 Wochen möglich ist. Die generelle Angabe, dass eine Standarddosis zugelassen ist und einige Patienten auch von einer höheren Dosierung profitieren können, ist in beiden Fachinformationen gleichermaßen zu finden [2, 37]. In Bezug auf die Behandlung der Patienten mit 140 mg Erenumab ohne Dosisescalation in der LIBERTY-Studie kommt der G-BA zu der folgenden Einschätzung: „Die zugelassene</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standarddosierung von Erenumab beträgt nur 70 mg. Laut Fachinformation können einige Patienten von 140 mg profitieren, so dass die in der Studie LIBERTY eingesetzte Dosis als von der Zulassung umfasst angesehen wird“ [7].</p> <p>Auch die 300 mg Eptinezumab-Dosierung ist grundsätzlich von der Zulassung umfasst und wurde daher ergänzend zur Standarddosierung 100 mg im Dossier dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lundbeck schlägt vor, die Daten der zugelassenen Dosierung von 300 mg unter Berücksichtigung der Einschränkung, dass es sich nicht um die empfohlene Dosis handelt, ergänzend zu beschreiben.</p>	
S. I.36	<p>Thema:</p> <p>Aufnahme eines Effektschätzers für die Migränetage/Monat im indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berechnet für Migränetage/Monat und Kopfschmerztage/Monat keinen indirekten Vergleich mit der Begründung, dass „die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt“ sei. Für die lediglich ergänzend dargestellten Endpunkte Kopfschmerztage/Monat und Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) ist das beschriebene Vorgehen</p>	<p><i>Symptomatik (Migränetage pro Monat)</i></p> <p>Sowohl in der Studie DELIVER als auch in der Studie FOCUS wurde ein Migränetag in Anlehnung an die ICHD-3-Kriterien definiert, weswegen von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien ausgegangen wird. Es wurden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, und $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, sowohl für Eptinezumab als auch Fremanezumab jeweils gegenüber Placebo eingereicht. Sowohl eine Reduktion um $\geq 50\%$ als auch um $\geq 75\%$ der</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar, für den wichtigen Morbiditätspunkt Migränetage/Monat wäre die Berechnung des Gruppenunterschiedes durch das IQWiG jedoch möglich und sinnvoll gewesen (s. oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lundbeck schlägt vor, die Darstellung um Effektschätzer aus dem indirekten Vergleich für eine Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ sowie um eine Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ zu ergänzen.</p> <p>Im indirekten Vergleich ergibt sich aus den entsprechenden Berechnungen kein signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen lässt sich aus den Ergebnissen somit nicht ableiten, eine Nichtberücksichtigung wird jedoch weder den vorliegenden Daten für den Endpunkt noch seiner Wichtigkeit in der Bewertung gerecht.</p>	<p>monatlichen Migränetage wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Da für die Studie FOCUS keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen, muss für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ in dieser Studie von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund ist ein adjustierter indirekter Vergleich für den vorliegenden Endpunkt nicht sachgerecht, da die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind. Der Endpunkt „Migränetage pro Monat“ wird aus diesem Grund nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Seite II.8	<p>Thema:</p> <p>Größe der Zielpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass die Ableitung der Größe der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet sei. Zudem sei unklar, warum die Hochrechnung lediglich bis 2021 und nicht bis 2022 erfolgt ist [1].</p> <p>Es ist unbestritten, dass die Schätzung der Größe der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist. In Ermangelung einer belastbaren</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus der schriftlichen Stellungnahme unter Berücksichtigung der in den</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Datengrundlage hat sich Lundbeck für Verfahrenskonsistenz zu den Bewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab entschieden. Unsicherheiten werden auch im Dossier von Lundbeck diskutiert, insgesamt ist von einer Unterschätzung auszugehen.</p> <p>Die Hochrechnung erfolgte im Dossier bis 2021, um eine zum Verfahren D-669 (Neubewertung von Erenumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) konsistente Darstellung zu erreichen. Die vom IQWiG angebrachte Kritik ist jedoch berechtigt, im Folgenden erfolgt daher eine Hochrechnung bis Jahr 2022 sowie zum Jahr 2023, weil in letzterem Jahr die Beschlussfassung zu Eptinezumab erwartet wird. Für die Hochrechnung wird auch für die Jahre 2022 und 2023 derselbe Steigerungsfaktor von 1,038 angenommen</p> <p>Tabelle 3: Hochrechnung der Patientenzahl auf die Jahre 2022 und 2023</p> <table border="1" data-bbox="331 1026 1223 1222"> <thead> <tr> <th>Patientenpopulation</th> <th>Angabe der Patientenzahl im Dossier (für 2021)</th> <th>Hochrechnung für das Jahr 2022</th> <th>Hochrechnung für das Jahr 2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patientenpopulation a</td> <td>1.540.100 – 1.568.800</td> <td>1.598.622 – 1.628.371</td> <td>1.659.370 – 1.690.249</td> </tr> <tr> <td>Patientenpopulation b</td> <td>15.100 – 16.200</td> <td>15.657 – 16.776</td> <td>16.252 – 17.413</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Hochrechnung erfolgte ausgehend von den ursprünglich für das Jahr 2019 angegebenen Patientenzahlen von 1.429.400 – 1.456.000 für Patientenpopulation a sowie 14.000 – 15.000 für Patientenpopulation b.</p>	Patientenpopulation	Angabe der Patientenzahl im Dossier (für 2021)	Hochrechnung für das Jahr 2022	Hochrechnung für das Jahr 2023	Patientenpopulation a	1.540.100 – 1.568.800	1.598.622 – 1.628.371	1.659.370 – 1.690.249	Patientenpopulation b	15.100 – 16.200	15.657 – 16.776	16.252 – 17.413	<p>vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation (Beschlüsse zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019, und vom 21. Oktober 2021; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019; Beschluss zu Fremanezumab vom 7. November 2019) hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.</p>
Patientenpopulation	Angabe der Patientenzahl im Dossier (für 2021)	Hochrechnung für das Jahr 2022	Hochrechnung für das Jahr 2023											
Patientenpopulation a	1.540.100 – 1.568.800	1.598.622 – 1.628.371	1.659.370 – 1.690.249											
Patientenpopulation b	15.100 – 16.200	15.657 – 16.776	16.252 – 17.413											

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lundbeck hat die Patientenzahlen sowohl für die Patientenpopulation a als auch für die Patientenpopulation b angegeben, wobei Lundbeck Eptinezumab nur in der Patientenpopulation b in der Versorgung als Therapieoption sieht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unter Berücksichtigung der vom IQWiG vorgebrachten Kritik schlägt Lundbeck vor, die Patientenzahlen zu ändern in 1.659.400 – 1.690.200 für Patientenpopulation a und 16.300 – 17.400 für Patientenpopulation b.</p>	
<p>S. II.12, 13, sowie Tabelle 2 auf Seite II.14</p>	<p>Thema:</p> <p>Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der Argumentation von Lundbeck, dass keine Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen, weil die Verdünnung der fertigen Infusionslösung unmittelbar vor Applikation in der Arztpraxis stattfindet, nicht gefolgt wird [1], ohne dafür eine Begründung anzugeben. Bei der tabellarischen Kostendarstellung im IQWiG-Bewertungsbericht werden die zugehörigen Kosten entsprechend der Darstellung von Lundbeck angegeben (0 €) und lediglich kommentiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Kostenberechnung wird auf Beschluss und Tragende Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Hilfstaxe, auf die sich das IQWiG bezieht, ist der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen gemäß §§ 4 und 5 der AMPreisV [38], der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. (DAV) abgeschlossen wurde. Die Hilfstaxe referenziert explizit auf §§ 4 und 5 der Arzneimittel-preisverordnung und damit auf eine Herstellung in der Apotheke („§ 4 Apothekenzuschläge für Stoffe“ und „§ 5 Apothekenzuschläge für Zubereitungen aus Stoffen“). Anlage 3 der Hilfstaxe regelt konkret die Kostenberechnung bei der Herstellung von Parenteralia in Apotheken [39]. Es handelt sich somit um sonstige GKV-Leistungen, die an herstellende Apotheken zu zahlen sind, wenn parenterale Lösungen unter Reinraumbedingungen hergestellt werden müssen. Im Fall von VYEPTI® ist eine solche Herstellung nicht vorgesehen. Die Verdünnung erfolgt nicht durch die Apotheke, sondern durch das medizinische Fachpersonal in der Arztpraxis. Dabei werden aseptische Techniken angewendet, d. h. die Einstechflächen von Durchstechflasche und Infusionsbeutel werden vor dem Durchstechen desinfiziert. So ist es auch in der Fachinformation abgebildet: „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“ [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in einer herstellenden Apotheke fallen bei der Applikation von Eptinezumab nicht an. Somit sind auch keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1461; Eptinezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; A22-95. [Zugriff: 01.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf.
2. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI); ; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. (2022): Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. Cephalalgia; 42(4-5):291-301.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch, Verfahrensnummer 2020-B-231 [VERTRAULICH].
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (letzte Änderung August 2019): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V

- für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
12. Bundessozialgericht (BSG) (2020): Aktenzeichen B3KR11/19R [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/214605?modul=esgb&id=214605>.
 13. Bundessozialgericht (BSG) (2018): Aktenzeichen B3KR9/16R [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/202934?modul=esgb&id=202934>.
 14. Bundessozialgericht (BSG) (2004): Aktenzeichen B3KR10/04R [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/22214?modul=esgb&id=22214>.
 15. Bundessozialgericht (BSG) (2019): Aktenzeichen B3KR16/18R [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/210112?modul=esgb&id=210112>.
 16. Lundbeck (2020): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments (DELIVER); clinicaltrials.gov. [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418765?term=eptinezumab+DELIVER&draw=2&rank=1>.
 17. European Medicines Agency (EMA) (2007): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
 18. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2018): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*; 38(5):815-32.
 19. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2020): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*; 40(10):1026-44.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren von Fremanezumab D-460. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6316/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD.pdf.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 827; Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07_Addendum-IQWiG_Fremanezumab_D-460.pdf.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (0000): Gesundheitsinformation; Fremanezumab (Ajovy) bei Migräne. [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/fremanezumab-ajovy-bei-migraene.html>.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (0000): Gesundheitsinformation; Eptinezumab (Vyepti) bei Migräne. [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/eptinezumab-vyepti-bei-migraene.html>.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5535/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_BAnz.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8666/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_TrG.pdf.
26. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS (2008): Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. J Clin Neurol; 4(4):158-63.
27. Nachit-Ouinekh F, Dartigues JF, Henry P, Becq JP, Chastan G, Lemaire N, et al. (2005): Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. Eur J Neurol; 12(3):189-93.
28. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M (2014): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health Qual Life Outcomes; 12:117.
29. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M (2011): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia; 31(3):357-67.
30. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF (2006): Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiol; 59(4):374-80.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung; Erenumab; D-407. [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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)). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1161; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Erenumab. [Zugriff: 11.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf.
35. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Gwaltney C, Kassel E, Snapinn S, et al. (2020): Content Validity of HIT-6 as a Measure of Headache Impact in People With Migraine: A Narrative Review. Headache; 60(1):28-39.
36. Bao J, Ma M, Dong S, Gao L, Li C, Cui C, et al. (2020): Early Age of Migraine Onset is Independently Related to Cognitive Decline and Symptoms of Depression Affect Quality of Life. Curr Neurovasc Res; 17(2):177-87.
37. Novartis Pharma (2018): Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigenpen;

- Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. GKV Spitzenverband (GKV-SV) (2009): Hilfstaxe. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvert_1/rahmenvert_raege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
39. GKV Spitzenverband (GKV-SV) (2015): Anlage 3 der Hilfstaxe. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvert_1/rahmenvert_raege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.

5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	12.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab/Vyepti®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.09.2022 hat auf Grundlage des von der Lundbeck GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.12.2022 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1461) zur Dossierbewertung von Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerFO G-BA zu folgendem Punkt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

Endpunktkategorie des Headache Impact Test-6 (HIT-6)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, S. 32	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunktkategorie des Headache Impact Test-6 (HIT-6)</p> <p>Das IQWiG hat das Instrument Headache Impact Test-6 (HIT-6) der Endpunktkategorie <i>Morbidität</i> zugeordnet und weicht damit von der Einstufung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ab, welcher den HIT-6 der <i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> zuordnet.</p> <p>Novartis stimmt bei der Einordnung des HIT-6 in die Endpunktkategorie <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> dem pU zu. Der HIT-6 ist ein valides und etabliertes Instrument zur Messung der Auswirkung von Migräne auf die Lebensqualität (1-3). Dies wurde unter anderem in zwei Beratungsgesprächen zu Erenumab in der gleichen Indikation mit dem G-BA bestätigt (4, 5). Des Weiteren wurde der HIT-6 in vorherigen Verfahren zu Fremanezumab und Erenumab in derselben Indikation bereits durch den G-BA der Endpunktkategorie <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> zugeordnet (6, 7).</p> <p>Novartis möchte ergänzend darauf hinweisen, dass es für den Begriff <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> keine allgemein gültige</p>	<p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.</p> <p>Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Definition gibt. Der HIT-6 wird u. a. in der PROQOLID-Datenbank aufgeführt (8), einer Datenbank, in der Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der HIT-6 sollte der krankheitsspezifischen Lebensqualität zugeordnet werden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-67.
2. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:117.
3. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003;12(8):963-74.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2021.
8. Mapi Research Trust. Headache Impact Test™ (HIT-6™): PROQOLID. 2022 [Abrufbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/headache-impact-test>].

5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Vyepti®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Eptinezumab (Vyepti®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1461 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf).</p> <p>Die Nutzenbewertung in IQWiG-Bericht Nr. 1461 zu Eptinezumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Hierbei wird zwischen zwei Subpopulationen unterschieden – erwachsene Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt (Population A), und erwachsene Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt (Population B).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die Population A dieser Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, folgende Wirkstoffe fest:</p> <p>Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die Population B dieser Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, folgende Wirkstoffe fest:</p> <p>Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab</p> <p>Das Ziel dieses IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) ist ebenfalls in der Indikation der Migräneprophylaxe aktiv und nimmt zum untenstehenden Thema Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Therapeutischer Bedarf in der Migräneprophylaxe <p>Therapeutischer Bedarf in der Migräneprophylaxe Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung, die durch Anfälle von Kopfschmerzen gekennzeichnet ist, oft begleitet durch Appetitlosigkeit, Licht- oder Geräuschempfindlichkeit, sowie Übelkeit und Erbrechen (1). In Deutschland liegt die 12-Monatsprävalenz bei Frauen bei 14,8 % und bei Männern bei 6,0 % (2). Eine Migräneerkrankung bedeutet für die Patienten schwerwiegende Auswirkungen auf viele Lebensbereiche, wie zum Beispiel die physische und mentale Gesundheit, Karriere und</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>finanzielle Situation (3, 4). Die Erkrankung ist meist mit einem langen Leidensweg verbunden und wird häufig nicht diagnostiziert (5). Der Anteil der nicht-diagnostizierten Migränepatientinnen und -patienten liegt bei ca. 40 % (6). Eine kürzlich veröffentlichte Umfrage (EPISCOPE) erfasste Daten einer großen Migräne-Kohorte in Deutschland (7). Hier wurde gezeigt, dass nur 54 % der Patienten mit chronischer Migräne einen Arzt konsultieren; und 48 % der Patienten wurden noch nie prophylaktisch behandelt. Bis zu einem Drittel der Patienten, die eine Migräneprophylaxe erhalten haben, waren aufgrund unzureichender Wirksamkeit nicht zufrieden mit ihrer Prophylaxe (7). Bestehende Therapien zur Behandlung der Migräne weisen zusätzlich zu Einschränkungen in der Wirksamkeit auch Einschränkungen in der Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz etc. auf (8). Dies zeigt eindrücklich, dass in Deutschland ein hoher medizinischer Bedarf im Bereich der Migräneprophylaxe besteht.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie sieht aufgrund der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten und der bisher unzureichenden Anwendung von prophylaktischen Therapien weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf für innovative Medikamente im Bereich der Migräneprophylaxe.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. M. Porst, Wengler A., et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit*. 2020;5(Suppl 6):2-24.
3. D. C. Buse, Fanning K. M., et al. Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286-99.
4. D. C. Buse, Silberstein S. D., et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960-9.
5. D. W. Dodick, Loder E. W., et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016;56(5):821-34.
6. A. Radtke, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1023-30.
7. Marie Groth, Katsarava Zaza, et al. Results of the gERman migraine Patient Survey on medical Care and prOPhylactic treatment Experience (EPISCOPE). *Scientific Reports*. 2022;12(1):4589.
8. Tatjana Roessler, Zschocke Juergen, et al. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):85.

5.4 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	20. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Vyepiti)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patient:innen, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, hat der G-BA Erenumab, Fremanezumab oder Galcanezumab festgelegt [1].</p> <p>In den Nutzenbewertungen zu Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab im Jahr 2019 wurde hingegen noch Best Supportive Care (BSC) als zVT für diese Patient:innenpopulation bestimmt [2, 3, 4].</p> <p>Diese drei monoklonalen Antikörper werden seit Ende 2019 in der geltenden S1-Leitlinie zur Migräneprophylaxe [5] empfohlen und spiegeln so in der betrachteten Patient:innenpopulation den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wider. Weiterhin spielen die genannten monoklonalen Antikörper auch in der Versorgung der Migräne-Patient:innen eine wichtige Rolle [6].</p> <p>Pfizer begrüßt daher die Aufnahme der monoklonalen Antikörper in die zVT für Eptinezumab bei erwachsenen Patient:innen, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, und die damit einhergehende Anerkennung der Versorgungsrealität und der geltenden Leitlinien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss: *Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab (Vyepti®)*. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/#zweckmaeige-vergleichstherapie>. Stand Dezember 2022.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss: *Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu Erenumab vom 02. Mai 2019*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf. Stand Dezember 2022.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss: *Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu Fremanezumab vom 07. November 2019*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf. Stand Dezember 2022.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss: *Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu Galcanezumab vom 19. September 2019*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf. Stand Dezember 2022.
- [5] Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (Hrsg.): *Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030_D_Ges_fuer_Neurologie/030-057addendum_S1_Migraene-Therapie-Prophylaxe_2020-02-verlaengert.pdf. Stand Dezember 2022.
- [6] Goßrau, G., Förderreuther, S., Ruscheweyh, R. et al.: *Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe*. *Der Nervenarzt*, 1–11. 26 Oct. 2022. doi:10.1007/s00115-022-01403-1.

5.5 Stellungnahme International Headache Society; Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Datum	19.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Vyepti®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Diese Stellungnahme erfolgt durch Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers als Generalsekretär der International Headache Society (IHS) von 2011 bis 2021 und aktueller Sekretär des Classification Committee, als Mitglied des Headache Panels der European Academy of Neurology (EAN), als ehemaliger Präsident der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) sowie als klinisch und wissenschaftlich tätiger Neurologe (Affiliationen: Medizinische Fakultät der Universität Münster und Krankenhaus Lindenbrunn in Coppenbrügge) mit einem Schwerpunkt im Bereich der Kopfschmerzerkrankungen. Die International Headache Society unterstützt diese Stellungnahme.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Der IQWiG-Bericht Nr. 1461 zu Eptinezumab bei Migräne (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht grundsätzlich dahingehend zu begrüßen, da er keine negative Bewertung (d. h. schlechtere Wirksamkeit oder Verträglichkeit) von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab beinhaltet. Er bestätigt jedoch keinen Zusatznutzen (welchen Ausmaßes auch immer) der neuen Substanz Eptinezumab in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Migräne, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, als auch von denen, bei denen eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt. Bei letzterer Gruppe wurde als Vergleichssubstanz insbesondere Fremanezumab untersucht.</p> <p>2. Migräne als sozialmedizinisches Problem</p> <p>Eptinezumab hat seine Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne in mehreren Studien gezeigt. Seine Bedeutung liegt insbesondere darin, dass es bei den am schwersten betroffenen Patientinnen und Patienten mit Migräne eingesetzt werden kann, auch wenn die zugelassenen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standardsubstanzen nicht wirksam gewesen sind. Dies ist erfahrungsgemäß bei bis zu 10% aller von Migräne Betroffenen der Fall. Migräne selbst ist eine hoch prävalente (bevölkerungsbezogene Lebenszeitprävalenz mindestens 15%) Erkrankung. Die World Health Organization geht davon aus, dass die drei häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt weltweit der Spannungskopfschmerz (ca. 1,5 Mrd. Betroffene), Migräne (958,8 Mio. Betroffene) und der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (58,5 Mio. Betroffene) sind. Zusammengefasst tragen diese drei Erkrankungen mit ungefähr 17% zu der weltweiten Behinderung aufgrund von neurologischen Erkrankungen bei, die Migräne ist dabei die am zweitstärksten behindernde neurologische Erkrankung überhaupt. Dies bedeutet, dass es aus klinisch-individueller, aber auch aus gesellschaftlicher Sicht einen hohen Bedarf an neuen wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne, insbesondere in der Prophylaxe, gibt. Dabei sollte das Angebot von solchen neuen Substanzen möglichst breit sein.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kosten der Migräne sind ebenfalls aus sozialmedizinischer Sicht zu berücksichtigen. Dabei ergibt sich eine große Diskrepanz zwischen direkten und indirekten Kosten der Migräne. Jüngeren Berechnungen zufolge kostet Migräne in Europa pro Jahr 111 Mrd. € und pro Person und Jahr 1.222,- € mit 93% indirekten Kosten. Insofern ist es auch aus volkswirtschaftlicher Sicht sinnvoll, die Migränebehandlung derart zu verbessern, dass weniger Fehltage und eine verbesserte Produktivität resultieren.</p> <p>3. Methodische Anmerkungen</p> <p>Eptinezumab reiht sich ein in die Substanzgruppe der sogenannten CGRP-Antikörper, die sehr gut verträglich und hocheffektiv in der Migräneprophylaxe sind. Es gibt keinen Anhalt zu vermuten, dass sich die inzwischen 4 verschiedenen Substanzen in dieser Substanzgruppe klinisch unterscheiden. Es ist zu begrüßen, dass dieser neuen Substanzgruppe in erster Linie bei den Betroffenen ein Zusatznutzen in der Vergangenheit bescheinigt worden ist, die auch in besonderem Maße eine neue Therapie benötigen und von der auch profitieren. Dies</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezieht sich vor allem auf die Patienten, die auf die zugelassenen Medikamente nicht angesprochen oder diese nicht toleriert haben und für die nur noch Best Supportive Care (BSC) zur Verfügung stand.</p> <p>Innerhalb der Substanzgruppe kommt der Substanz Eptinezumab insofern ein Alleinstellungsmerkmal zu, dass sie intravenös alle drei Monate (und nicht subkutan monatlich) appliziert wird. Dieser Aspekt stellt eine Erweiterung der ärztlichen Therapiefreiheit dar und wird nach meiner Beobachtung in dem IQWiG-Bericht Nr. 1461 nicht berücksichtigt. Es wird sicherlich Patientinnen und Patienten geben, für die eine Infusionstherapie alle drei Monate passender ist als eine monatliche Eigeninjektion.</p> <p>4. Kritische Anmerkungen</p> <p><i>a. Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Der IQWiG-Bericht akzeptiert den BSC nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wenngleich dies wahrscheinlich methodologische Hintergründe hat, ist dies aus klinischer Sicht zu bedauern, da es sich bei der Patientengruppe, für die Eptinezumab in Betracht kommt, genau um</p>	<p>Die Ausführungen zur Darreichungsform werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Patientinnen und Patienten handelt, bei denen die Standardtherapie ausgereizt ist und somit eine moderne Therapie mit einem CGRP-Antikörper indiziert ist. Letztlich ist hier für einen Außenstehenden nicht nachvollziehbar, warum Eptinezumab einen anderen Stellenwert haben soll als die anderen CGRP-Antikörper, die das Bewertungsverfahren bereits durchlaufen haben.</p> <p><i>b. Vergleich mit Fremanezumab</i></p> <p>Der IQWiG-Bericht erkennt zwar den indirekten Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab in methodischer Hinsicht an, sieht aber keinen Unterschied zwischen beiden Substanzen. Hier sei noch einmal darauf hingewiesen, dass sich in dem Migraine Specific Quality of Life Fragebogen (MSQ) signifikante Unterschiede zwischen Fremanezumab und Eptinezumab finden, die als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Eptinezumab dienen können. Insbesondere also die Patientengruppe mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Migräne könnte von einer Behandlung mit Eptinezumab profitieren. Auch insofern würde also Eptinezumab die</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p><i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)</i></p> <p>Es zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutischen Möglichkeiten erweitern, mit denen schwerst betroffene Migränepatientinnen und -patienten behandelt werden können.</p> <p>5. Zusammenfassung</p> <p>Zusammenfassend begrüße ich am IQWiG-Bericht, dass er dem methodologischen Vorgehen des pU gefolgt ist. Ich gebe aber zu bedenken, ob nicht doch ein Zusatznutzen hinsichtlich des Konzepts der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Eptinezumab besteht.</p>	<p>sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme European Headache Federation; Prof. Uwe Reuter

Datum	21.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab
Stellungnahme von	<i>Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>die European Headache Federation möchten sich gerne im Rahmen des Stellungnahme Verfahrens zu „Eptinezumb zur Prophylaxe der Migräne“ aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht zur Dossier Bewertung des IQWiG äußern.</p> <p>Zunächst begrüßen und unterstützen wir die Haltung des IQWiG aus der HER-MES Studie einen Zusatznutzen für Erenumab (mindestens beträchtlich) für erwachsene Patient*innen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommt, abzuleiten. HER-MES ist eine randomisierte, doppel-blind, double- dummy (i.e. jeder Patient erhält eine der Studien-Substanz als Verum und die zweite Substanz als Placebo) Vergleichsstudie von Erenumab zu Topiramaten in der Prophylaxe der Migräne und entspricht damit höchstem wissenschaftlichem Standard.</p> <p>Nachdem die LIBERTY Studie (Reuter et al., 2018) half zunächst für eine Subpopulation in dieser Studie in der Bewertung des IQWiG einen Zusatznutzen von Erenumab in der Prophylaxe der Migräne abzuleiten, kann HER-MES nun positive Daten für alle Patient*innen Gruppen, die für eine Medikamentenprophylaxe in Frage kommen, ableiten. In diese Studie kann in allen prädefinierten Endpunkten oder explorativen Analysen eine Überlegenheit von Erenumab im Vergleich zum Behandlungsarm mit Topiramaten aufgezeigt werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Erenumab eine erneute Nutzenbewertung aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 Verfo vorgenommen. Für die Patientengruppe a) konnte Erenumab darin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Topiramaten zeigen. Daher wird Erenumab ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption für die Patientenpopulation a) angesehen. Die nun vorgenommene Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keinen Einfluss auf das Ergebnis des laufenden Verfahrens.</p>

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir halten Topiramate für eine sehr geeignete Vergleichssubstanz (vs. Erenumab), da Topiramate im Gegensatz zu den anderen zugelassenen oralen Migräne Prophylaktika sowohl bei Patienten mit chronischer als auch episodischer Migräne in doppelblinden, randomisierten Studien gut und in ausreichender Fallzahl untersucht ist.</p> <p>Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p>Prof. Dr. Uwe Reuter, MBA Prof. Dr. Zaza Katsarava EHF Board Member Präsident der EHF *EHF European Headache Federation</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analog zu den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren der CGRP mAK (Fremanezumab/Galcanezumab) teilen wir nicht die Meinung des IQWiG, dass sich aus den Daten zur Eptinezumab keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt.</p> <p>In der Tat misst z. B. der HIT-6 (Kosinski et al., 2003) nicht die Lebensqualität direkt, sondern den Grad der Beeinträchtigung der Patienten durch Kopfschmerzen/Migräne. In der DELIVER Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Eptinezumab im Vergleich zu Placebo zur Reduktion dieser Beeinträchtigung führt. Die Verbesserungen sind vergleichbar mit denen von Fremanezumab in der FOCUS Studie. Wir leiten hieraus ab, dass die Reduktion der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz infolge einer effektiven Behandlung im Umkehrschluss eine Verbesserung der Lebensqualität bedeutet.</p> <p>Wir teilen diese Meinung mit der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS). Die IHS sieht nach ihren Richtlinien zur Durchführung von Studien zur Prophylaxe der (chronischen) Migräne die in DELIVER eingesetzten Fragebogen HIT-6 Health Care Outcomes/ Patient reported Outcomes (1.3.2.6) als „Quality of life Messinstrumente“ an. Sie empfiehlt diese zum Einsatz in Migräne Prophylaxe Studien (Tassorelli et al., 2018). Eine Verbesserung in diesem Score wird als Verbesserung der Lebensqualität unter den Experten angesehen. Die IHS stellt fest: „Health related Quality of life repräsentiert den netto Effekt einer Erkrankung und den Einfluss der</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.</p> <p>Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.</p> <p><i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die</p>

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie auf die Wahrnehmung eines Individuums ein sinnvolles und vollfülltest Leben zu leben und kann mit generischen oder spezifischen Fragebögen gemessen werden. Der HIT- 6 ist einer dieser Fragebögen. Jeder dieser generischen oder spezifischen Fragebögen erfasst nicht alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physisch, psychisch und sozial), aber jedes einzelne Messinstrument fokussiert auf eine Verbesserung eines Teilaspekts der Lebensqualität.</p>	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Einschränkung der Rollenfunktion (RFR; 7 Items), Verhinderung der Rollenfunktion (RP; 4 Items) und Emotionale Verfassung (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden der Patientinnen und Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Es zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter (European Headache Federation)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der EHF ist der Stellenwert von Eptinezumab aufgrund der Studienlage ähnlich zu den beiden zugelassenen Substanzen bzw. auch mit positivem Votum des G-BA versehenen Substanzen Galcanezumab und Fremanezumab. (Aufgrund der geänderten Nutzenbewertung von Erenumab nehmen wir diese Substanz zur Vereinfachung des Sachverhaltes aus.) Die Studienlage für Eptinezumab ist sehr vergleichbar zu diesen Substanzen (Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab); das Studienprogramm ist sehr ähnlich mit geringen Unterschieden in der Auswertung und der Inklusion und Exklusion von Patienten. Im Bezug zu Patienten, die auf zwei bis vier Prophylaxe-Klassen versagt haben, sind die Ergebnisse aus EHF Sicht gegenüber Placebo gleichrangig. Daher sollte die Nutzenbewertung gleichrangig zu den beiden übrigen CGRP Antikörpern beschieden werden.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

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. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Etrrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, Phul R, Sperling B. *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):597-607. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00185-5.

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. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16.

A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. *Qual Life Res.* 2003 Dec; 12(8):963-74.

Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Tassorelli C^{1,2}, Diener HC³, Dodick DW⁴, Silberstein SD⁵, Lipton RB⁶, Ashina M⁷, Becker WJ^{8,9}, Ferrari MD¹⁰, Goadsby PJ¹¹, Pozo-Rosich P^{12,13}, Wang SJ¹⁴; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. *Cephalalgia.* 2018 Apr;38(5):815-832. doi: 10.1177/0333102418758283. Epub 2018 Mar 4.

5.7 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Migräne), Nr. 1461, A22-95, Version 1.0, Stand: 23.11.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Mit Eptinezumab wurde ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.</p> <p>Eptinezumab ist ein rekombinanter humanisierter Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der an die α- und β-Formen des menschlichen Calcitonin-Gene-Related-Peptide(CGRP)-Liganden mit niedriger picomolarer Affinität (4 bzw. 3 pM Kd) bindet. Eptinezumab verhindert die Aktivierung der CGRP-Rezeptoren und damit die nachgeschaltete Kaskade physiologischer Ereignisse, die mit der Entstehung von Migräneanfällen verbunden sind (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14, Tab. 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eptinezumab</p> <table border="1" data-bbox="331 639 1205 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 639 450 724">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 639 846 724">Indikation</th> <th data-bbox="846 639 1205 724">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 724 450 1062">1</td> <td data-bbox="450 724 846 1062">unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt</td> <td data-bbox="846 724 1205 1062">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^b unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1062 450 1390">2</td> <td data-bbox="450 1062 846 1390">erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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,</td> <td data-bbox="846 1062 1205 1390">Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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	2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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,	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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									
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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,	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	<p data-bbox="1211 1177 1547 1209"><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p data-bbox="1211 1225 2096 1369">Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Erenumab eine erneute Nutzenbewertung aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 Verfo vorgenommen. Für die Patientengruppe a) konnte Erenumab darin</p>
		<p data-bbox="456 544 1211 762">Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="456 770 1211 879">b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.</p> <p data-bbox="456 887 1211 1177">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 zwei 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 data-bbox="315 1177 584 1225">Bewertung der AkdÄ</p> <p data-bbox="315 1241 1211 1390">Für beide Fragestellungen sieht die AkdÄ die jeweilige ZVT als adäquat an. Sie entspricht den Leitlinien (2;3) und der klinischen Praxis. Einschränkend ist anzumerken, dass Botulinumtoxin A in Fragestellung 1 nur für einen Teil der Population geeignet ist, nämlich nach vorliegender Evidenz und</p>		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne (2;3).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier für keine der beiden Fragestellungen Studien vor, in denen Eptinezumab mit der ZVT verglichen wurde. Stattdessen legt er einen indirekten Vergleich mit Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor.</p>	<p>einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Topiramaten zeigen. Daher wird Erenumab ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption für die Patientenpopulation a) angesehen. Die nun vorgenommene Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keinen Einfluss auf das Ergebnis des laufenden Verfahrens.</p> <p>In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegende bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.18–I.29</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Fragestellung 1 legt der pU keine Daten zum Zusatznutzen vor. Alle weiteren Anmerkungen beziehen sich daher ausschließlich auf <u>Fragestellung 2</u>.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlungsphase der Studie DELIVER (Eptinezumab) (4) betrug 24 Wochen, die der Studie FOCUS (Fremanezumab) (5) 12 Wochen. Die Behandlungsphasen sind ausreichend. In den beiden Studien DELIVER und FOCUS sind Alter, Geschlechtsverteilung und monatliche Kopfschmerztage repräsentativ für die Zielgruppe der Wirkstoffe.</p> <p>Allerdings unterscheidet sich in beiden Studien die Anzahl der monatlichen Migränetage kaum von der Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 8). Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven Migräne, um die es hier geht, haben jedoch auch meist Kopfschmerzen, welche die Definition einer Migräne nicht erfüllen. Schon die Definition der chronischen Migräne der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD) (6) macht dies deutlich, indem sie mindestens 15 monatliche Kopfschmerztage fordert, von denen mindestens acht die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen. Dies spricht für eine klinisch nicht ausreichend differenzierte Datenerhebung in beiden Studien.</p> <p>Auch die Art des Versagens vorausgehender Therapien wurde in beiden Studien nicht sachgerecht ermittelt. In Tabelle 8 der IQWiG-Dossierbewertung finden sich für die DELIVER-Studie zwar Angaben zu unzureichender Wirksamkeit und schlechter Verträglichkeit der Vortherapien. Kontraindikationen, die in der klinischen Praxis der wahrscheinlich häufigste Grund für den Nichteinsatz eines Wirkstoffs sind, werden in der DELIVER-Studie jedoch nur für einen von 284 Patienten berichtet (4). In der FOCUS-Studie fehlen Angaben zum Versagen der Vortherapien vollständig (5).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.32–I.41; Tab. 10–14</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vom IQWiG ausgewählten Endpunkte sind adäquat (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 10) und liegen für beide Studien vor.</p> <p>Im indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator finden sich keine Unterschiede zwischen Eptinezumab und Fremanezumab hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Morbidität und Patient-reported Outcomes (Nebenwirkungen, Kopfschmerztage pro Monat, Lebensqualität). Für den primären Endpunkt monatliche Migränetage ist allerdings ein indirekter Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab nicht möglich. Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial der FOCUS-Studie für den primären Endpunkt der monatlichen Migränetage als hoch. Grund dafür sind die offenbar sehr lückenhaften Einträge in den elektronischen Patiententagebüchern, die durch die angewendeten Hochrechnungen und LOCF(Last-Observation-Carried-Forward)-Verfahren nur unzureichend kompensiert werden können. Gleichzeitig fehlen in der Studie Angaben zur Häufigkeit und Verteilung der Datenlücken (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Fußnoten der Tabellen 11 und 12). Aufgrund dieser methodischen Schwäche ist kein aussagefähiger indirekter Vergleich von Eptinezumab und Fremanezumab möglich, der für eine Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. Dessen ungeachtet zeigen die Daten keinen relevanten Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik (Migränetage pro Monat)</i></p> <p>Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Da für die Studie FOCUS keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen, muss für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ in dieser Studie von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund ist ein adjustierter indirekter Vergleich für den vorliegenden Endpunkt nicht sachgerecht, da die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind. Der Endpunkt „Migränetage pro Monat“ wird aus diesem Grund nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die geringe Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (1,4 %) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (0 %) sowie kein Todesfall in der Studie DELIVER (4) bei einer Responderrate (> 50 % weniger Migränetage im Vergleich zu Baseline) von 30,1 % (nach Abzug der Responderrate in der Placebogruppe) spricht für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis von Eptinezumab.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.46</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für das IQWiG auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo weder relevante positive noch negative Effekte von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.</p> <p>Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab als ZVT ableitet.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Eptinezumab keinen Zusatznutzen, da vom pU keine Daten vorgelegt wurden.</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Eptinezumab keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da im Hinblick auf den primären Endpunkt die Datenqualität der FOCUS-Studie für einen indirekten Vergleich nicht ausreicht. Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte ergeben sich im indirekten Vergleich keine signifikanten bzw. klinisch relevanten Vorteile für Eptinezumab.</p>	<p>Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b)</u></p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Eptinezumab in der Indikation unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Migräneprophylaxe infrage kommt, einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt an.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Eptinezumab in der Indikation erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier 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, einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt an.</p>	<p><u>zu Patientenpopulation b)</u></p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Lundbeck GmbH: Fachinformation "Vyepti 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): S1-Leitlinie: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor - Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030_D_Ges_fuer_Neurologie/030-057addendum_S1_Migraene-Therapie-Prophylaxe_2020-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr.: Ergänzung zu 032/057, Stand: 30. August 2019.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057I_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr.: 032/057, Stand: 4. Oktober 2019.
4. 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: 597-607.
5. 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: 1030-1040.
6. <https://ichd-3.org/de/1-migrane/> (IHS Classification ICHD-3: Migräne). Letzter Zugriff: 8. Dezember 2022.

5.8 Stellungnahme Teva GmbH

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab/Vyepti
Stellungnahme von	<i>TEVA GmbH</i> <i>Graf-Arco-Str. 3</i> <i>D-89079 Ulm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wurde am 01.12.2022 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Eptinezumab (Vyepti®) (IQWiG-Bericht Nr. A22-95) veröffentlicht.</p> <p>Die TEVA GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Eptinezumab als pharmazeutischer Unternehmer, da sie mit der eigenen Substanz Fremanezumab aus der gleichen Substanzklasse und gleichem Anwendungsgebiet mittelbar betroffen ist.</p> <p>Eptinezumab (Vyepti®) ist zugelassen für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Es handelt sich wie bei dem im Wirkprinzip vergleichbaren Präparat Fremanezumab (Ajovy®) von TEVA um einen humanisierten Antikörper zur prophylaktischen Behandlung der Migräne, der an CGRP (calcitonin gene-related peptide) bindet. Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt, hat bei allen bisherig bewerteten Wirkstoffen dieser Substanzklasse (Fremanezumab, Erenumab und Galcanezumab) zu einem beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, geführt [1-3]. Der G-BA hat am 07.11.2019 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation c (heutige Patientenpopulation b) für Fremanezumab beschlossen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 28	<p>Im Folgenden möchte die TEVA GmbH Stellung zu den folgenden Punkten nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mangelnde Vergleichbarkeit der Studien DELIVER und FOCUS 2. Keine Angabe zusätzlicher Kosten bei der Anwendung von Fremanezumab notwendig 3. Höheres Patientenpotential in der Teilpopulation b <p>Zu Punkt 1: Mangelnde Vergleichbarkeit der Studien DELIVER und FOCUS</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Tabelle 8 der Nutzenbewertung bildet die Charakteristika der Studienpopulationen der Studien DELIVER (Eptinezumab) und FOCUS (Fremanezumab) ab [4].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie sich bei dem Charakteristikum „Migränetyp“ zeigt, sind die Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne (EM bzw. CM) sehr unterschiedlich in ihren Anteilen verteilt:</p> <table border="1" data-bbox="293 715 1162 979"> <thead> <tr> <th>Migränetyp n (%)</th> <th>Eptinezumab 100mg</th> <th>Placebo</th> <th>Fremanezumab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N = 284</td> <td>N = 287</td> <td>N = 388</td> <td>N = 195</td> </tr> <tr> <td>EM</td> <td>169 (60)</td> <td>167 (58)</td> <td>149 (38)</td> <td>76 (39)</td> </tr> <tr> <td>CM</td> <td>115 (40)</td> <td>120 (42)</td> <td>239 (62)</td> <td>119 (61)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wie die oben angegebene Tabelle zeigt, sind die Anteile der Patienten mit EM und CM gegensätzlich verteilt. Patienten unter Eptinezumab/Placebo-Therapie der Studie DELIVER haben zu ca. 60 % einen EM-Migränetyp, wohingegen Patienten mit Fremanezumab/Placebo-Therapie innerhalb der Studie FOCUS lediglich zu ca. 40 % diesen Migränetyp aufweisen.</p> <p>Der Übergang der EM zur CM ist ein Kontinuum [5]. Es ist jedoch zu betonen, dass mit zunehmender Anzahl an Migränetagen pro Monat die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt wird. Der</p>	Migränetyp n (%)	Eptinezumab 100mg	Placebo	Fremanezumab	Placebo		N = 284	N = 287	N = 388	N = 195	EM	169 (60)	167 (58)	149 (38)	76 (39)	CM	115 (40)	120 (42)	239 (62)	119 (61)	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Migränetyp n (%)	Eptinezumab 100mg	Placebo	Fremanezumab	Placebo																		
	N = 284	N = 287	N = 388	N = 195																		
EM	169 (60)	167 (58)	149 (38)	76 (39)																		
CM	115 (40)	120 (42)	239 (62)	119 (61)																		

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zwischen EM und CM zeigt erhebliche Unterschiede im Auftreten von Komorbiditäten [6-12]. Der geringere Anteil an CM-Patienten in der DELIVER Studie schließt somit weniger Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung ein und zeigt somit, dass die Patientenpopulation stark abweicht von derjenigen der Studie FOCUS.</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich auch anhand der Dauer der Migräne (Zeit seit Diagnosestellung) ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studien. Innerhalb der FOCUS-Studie lag die initiale Migränediagnose 24 Jahre zurück [13]. In der DELIVER Studie sind die Patienten seit 16 – 18 Jahre diagnostiziert (300 mg bzw. 100 mg Eptinezumab) [14].</p> <p>Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studien DELIVER und FOCUS kann daher nicht abgeleitet werden, die Patienten befinden sich in unterschiedlichen Schweregraden der Migräne (EM, CM) und waren auch stark unterschiedlich lange erkrankt. Der vorgelegte indirekte Vergleich lässt somit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab zu.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II. 13	<p>Zu Punkt 2: Keine Angabe zusätzlicher Kosten bei der Anwendung von Fremanezumab notwendig</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass zusätzliche Kosten bei der Therapie mit Fremanezumab auszuweisen seien „Für Fremanezumab sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Es ist außerdem zu beachten, dass laut Fachinformation [20] die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention begleitend fortgeführt werden kann, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der vom IQWiG zitierte Satz der Fachinformation ist bereits seit der frühen Nutzenbewertung von Fremanezumab in 2019 enthalten, wurde auch in dieser Bewertung vom IQWiG herangezogen [4], hat jedoch in dem veröffentlichten Beschluss des G-BAs zu Fremanezumab vom 07.11.2019 keine Berücksichtigung gefunden [2]. Stattdessen verweist der G-BA in den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu Fremanezumab vom 07.11.2019 darauf, dass keine weiteren zusätzlichen Kosten bzw. GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind [15].</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der</p>

Stellungnehmer: TEVA GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Auch in diesem Verfahren sind daher nur die Arzneimittelkosten von Fremanezumab anzusetzen und keine weiteren Kosten zu berücksichtigen.</p>	<p>Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>
<p>S. II. 9</p>	<p>Zu Punkt 3: Epidemiologie der Teilpopulation b</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG folgt der Summenbildung der Teilpopulation (alt, aus dem ersten Verfahren im Jahr 2018) und b (alt) zur Bestimmung der neuen Teilpopulation a.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA (2. Mai 2019) zugrunde. Dieses Vorgehen ist in zwei Aspekten zu hinterfragen. (i) Die ursprüngliche zVT beinhaltete in Teilpopulation b den Passus „nicht angesprochen, für diese nicht geeignet oder nicht vertragen“. Diese Einschränkung der Population b liegt in der aktualisierten zVT der neuen Teilpopulation a nicht mehr vor. Hier wird lediglich von Patienten gesprochen, „die</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus der schriftlichen Stellungnahme unter Berücksichtigung der in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation (Beschlüsse zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019, und vom 21. Oktober 2021; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019; Beschluss zu Fremanezumab vom 7. November 2019) hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der</p>

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen“. (ii) Die Teilpopulation b (alt) ist demnach eher der Teilpopulation c (alt) zuzuordnen. Darüber hinaus hat TEVA bereits mit dem Dossier (Stand 15.05.2019) Patientenzahlen der Teilpopulation c vorgelegt und auch analog zu den beiden anderen pharmazeutischen Herstellern (Novartis Pharma GmbH und Lilly Deutschland GmbH) das Patientenpotential der Teilpopulation c anhand vorliegender Literatur und Daten wesentlich höher eingeschätzt. Aus Sicht von TEVA liegt das Patientenpotential der Population c (alt) weiterhin im Bereich von 38 919 – 41 122 GKV-Patienten.</p>	<p>GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fremanezumab.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Galcanezumab
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Eptinezumab (Migräne).
5. Bigal, M. E. & Lipton, R. B. 2008. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*, 71, 848-55.
6. Bigal, M., Kurth, T., Santanello, N., Buse, D., Golden, W., Robbins, M. & Lipton, R. 2010. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*, 74, 628-35.
7. Chen, Y.-C., Tang, C.-H., Ng, K. & Wang, S.-J. 2012. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *The journal of headache and pain*, 13, 311-9.
8. De Tommaso, M., Sardaro, M., Serpino, C., Costantini, F., Vecchio, F., Prudenzianno, M. P., Lamberti, P. & Livrea, P. 2009. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*, 29, 453-64.
9. Kruit, M. C., van Buchem, M. A., Launer, L. J., Terwindt, G. M. & Ferrari, M. D. 2010. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 30, 129-36.
10. Riedl, A., Schmidtman, M., Stengel, A., Goebel, M., Wisser, A.-S., Klapp, B. F. & Mönnikes, H. 2008. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *Journal of psychosomatic research*, 64, 573-82.
11. Spector, J. T., Kahn, S. R., Jones, M. R., Jayakumar, M., Dalal, D. & Nazarian, S. 2010. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *The American journal of medicine*, 123, 612-24.
12. Teixeira, A. L., Costa, E. A. C., Alberto da Silva, A., Moreira dos Santos, I. A., Gómez, R. S., Kummer, A. & Lauterbach, E. C. 2012. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. *The journal of headache and pain*, 13, 551-5.
13. Teva GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 Fremanezumab.
14. Lundbeck GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4 Eptinezumab.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

(AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab.

5.9 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Vyepti)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Eptinezumab (Vyepti) von Lundbeck GmbH veröffentlicht.</p> <p>Eptinezumab wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen.</p> <p>Für (A) unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, legt er mehrere Therapiealternativen als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für (B) erwachsene Patient:innen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der zuvor genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, legt der G-BA die AMNOG-bewerteten Wirkstoffe Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Bei beiden Patient:innengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für Patient:innengruppe A) keine Daten vorgelegt wurden und sich für Patient:innengruppe B) beim vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine Effekte zeigen würden. Der Hersteller dagegen beansprucht bei Patientengruppe B) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und verweist unter anderem auf Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie / Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie DELIVER im Vergleich zu BSC</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für (B) erwachsene Patient:innen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der zuvor genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, legt der G-BA die zuvor bewerteten Wirkstoffe Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als Vergleichstherapie fest. Die drei Arzneimittel wurden zuvor jeweils gegenüber BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie verglichen und konnten jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen belegen. Eptinezumab bleibt diese Möglichkeit verwehrt, da die zweckmäßige Vergleichstherapie zwischenzeitlich geändert wurde.</p> <p>Der G-BA sollte bei seiner Bewertung BSC als eine zusätzliche Option berücksichtigen und damit auch die maßgebliche Studie DELIVER in seiner Entscheidungsfindung berücksichtigen. Dabei gilt insb., dass für Wirkstoffe derselben Wirkstoffklasse nach § 6 Abs. 3 der AM-NutzenV die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Anderenfalls entstehen nicht nur qualitative Verzerrungen, die eine faire und verfahrenskonsistente Bewertung verhindern bzw. die in der Versorgung schwer zu vermitteln sind. Die zwischen den Verfahren veränderten und in Folge ungleichen Bewertungsmaßstäbe der Vertreter derselben Wirkstoffklasse würden zugleich zu enormen Verzerrungen angesichts der Auswirkungen durch die Mechanismen des FinStG führen. Dies ist insb. schwerwiegend, da die Entscheidung des G-BA zur zwischenzeitlichen Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und das fragliche zeitliche Erfordernis (zwischen dem 3. und dem 4. Verfahren in dieser Wirkstoffklasse) keiner nachvollziehbaren Abwägung und Begründung folgt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab
Stellungnahme von	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) c/o Kopfschmerzzentrum Frankfurt Dalbergstraße 2a 65929 Frankfurt am Main

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) begrüßt die Markteinführung und Verfügbarkeit eines weiteren monoklonalen Antikörpers gegen CGRP. Die DMKG folgt dabei der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im eingereichten Dossier über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eptinezumab, die vom pU durch den indirekten Vergleich mit den Daten der FOCUS-Studie für Fremanezumab vorgenommen wird. Die FOCUS-Studie ist für einen solchen Vergleich geeignet, da die Methodik und die Patientenpopulation viele Übereinstimmungen mit der DELIVER-Studie aufweisen. Das IQWiG folgt dabei in seiner Nutzenbewertung im Wesentlichen ebenfalls dieser Einschätzung.</p> <p>In den vorausgegangenen Nutzenbewertungen von CGRP-Antikörpern in der Migräneprophylaxe wurde für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Indikationsgruppe der Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramal, Amitriptylin, Valproinsäure oder Botulinumtoxin A) nicht in Frage kommt (zweckmäßige Vergleichstherapie: best supportive care, BSC), festgestellt.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung von Eptinezumab wurde für dieselbe Indikationsgruppe eine andere Vergleichstherapie definiert (zweckmäßige Vergleichstherapie: Erenumab, Fremanezumab oder Galcanezumab). Methodisch bedingt gelangt das IQWiG daher zu der Einschätzung, dass kein Zusatznutzen von Eptinezumab in dieser Indikationsgruppe vorliegt. Genauer lautet die Einschätzung, dass sich „weder relevante positive noch negative Effekte von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab“ ergeben. Das IQWiG akzeptiert den vom pU ebenfalls vorgelegten Vergleich mit BSC nicht, da BSC im vorliegenden Verfahren nicht mehr zweckmäßige Vergleichstherapie ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus klinischer Sicht ist festzuhalten:</p> <p>Anhand der Studiendaten ist Eptinezumab in der Migräneprophylaxe in plazebokontrollierten Studien als ebenso wirksam und verträglich wie Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab [1]. Auch das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass sich „weder relevante positive noch negative Effekte von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab“ ergeben.</p> <p>Die Verfügbarkeit von Eptinezumab zur Migräneprophylaxe wird aus folgenden Gründen als notwendig angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none">- In der Gruppe der auf konventionelle Prophylaxen refraktären Migränepatienten erreichen nach Gabe eines der zur Verfügung stehenden Antikörpers ca. 30-40% eine Besserung der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ [2-4], d.h., 60-70% der Patienten zeigen keine Verbesserung um $\geq 50\%$. Dies zeigt, dass weitere Therapieoptionen benötigt werden.- Auch wenn sich die verschiedenen CGRP-Antikörper gegen denselben Wirkmechanismus bzw. dieselbe Zielstruktur richten, sind sie nicht identisch in ihrer Wirkung. Nach klinischer Erfahrung und publizierten Daten ist bei Unwirksamkeit eines CGRP-Antikörpers durch Umstellung auf einen anderen CGRP-Antikörper bei einem relevanten Anteil von Patienten doch eine Verbesserung der Migräne zu erreichen, so dass jede weitere Therapieoption für die klinische Versorgung der Patienten von hoher Relevanz ist [4,5].- Eine therapierrelevante, individuell unterschiedliche Wirkung von Molekülen die an derselben Zielstruktur ansetzen, findet sich auch in anderen Bereichen der Medizin, inklusive der Kopfschmerzmedizin: z.B. zeigen klinische Erfahrung und Studiendaten, dass von den 7 verschiedenen Wirkstoffen zur Akuttherapie der Migräne aus der Klasse der Triptane oft mehrere probiert	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden müssen, bis die individuell wirksamste und verträglichste Substanz gefunden ist [7].</p> <p>- Eptinezumab hat durch die intravenöse Applikation eine andere Darreichungsform als die anderen CGRP-Antikörper, die zu einer nahezu 100% Bioverfügbarkeit, schnellem Erreichen von maximalen Wirkstoffkonzentrationen im Blut [8] und schnellem Wirkeintritt (signifikant reduzierte Migränehäufigkeit ab Tag 1 [9, 10]) führt, was gerade bei schwer betroffenen, therapierefraktären Patienten mit akutem Handlungsbedarf vorteilhaft sein kann.</p> <p>Unklar bleibt, wieso das IQWiG in seiner Abschätzung der Kosten von zusätzlichen Kosten für das Herstellen der Infusionslösung ausgeht. Die Lösung wird – wie andere Infusionslösungen auch – in der Arztpraxis unmittelbar vor Gebrauch hergestellt. Eine zusätzliche Vergütung ist hierfür im EBM nicht vorgesehen.</p> <p>Zusammenfassend befürwortet das Präsidium der DMKG eine Erweiterung der therapeutischen Optionen beim Krankheitsbild der refraktären Migräne um einen vierten monoklonalen Antikörper. Positiv hervorzuheben ist die im Vergleich zu den anderen Präparaten neue Applikationsform mit Möglichkeit eines schnellen Wirkeintritts sowie die Erweiterung der Möglichkeiten zum Therapiewechsel innerhalb der Wirkstoffgruppe bei Therapieversagen auf eines der anderen Präparate.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Kostenberechnung wird auf Beschluss und Tragende Gründe verwiesen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P et al (2022) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 22.12.2022)
2. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al (2020) Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 19:814–825. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9)
3. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al (2019) 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 Lond Engl* 394:1030–1040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)
4. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al (2018) Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet Lond Engl* 392:2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
5. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et al (2022) Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia Int J Headache* 42:291–301. <https://doi.org/10.1177/03331024211048765>
6. Weatherall M, Matharu M (2022) 059 Switching CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: real-world outcomes of 37 episodes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 93:A119. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2022-ABN.384>
7. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al (2020) Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 37:4765–4796. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01494-9>
8. Baker B, Schaeffler B, Beliveau M, et al (2020) Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect* 8:e00567. <https://doi.org/10.1002/prp2.567>
9. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al (2020) Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 94:e1365–e1377. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009169>
10. Dodick DW, Gottschalk C, Cady R, et al (2020) Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. *Headache* 60:2220–2231. <https://doi.org/10.1111/head.14007>

Für das Präsidium der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)

Handwritten signature of Tim Jürgens in blue ink.

**PD Dr. Tim Jürgens
Präsident der DMKG**

Handwritten signature of Charly Gaul in blue ink.

**PD Dr. Charly Gaul
Generalsekretär der DMKG**

**PD Dr. Ruth Ruscheweyh
Wiss. Koordinatorin der DMKG**

5.11 Stellungnahme d Ad hoc Kommission Niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft Frau Dr. Gendolla

Datum	04.01.2023
Stellungnahme zu	Eptinezumab-2022-09-01-D-861
Stellungnahme von	<i>Dr. Astrid Gendolla, Praxis</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Astrid Gendolla, Praxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht für erwachsene PatientInnen mit mindesten 4 Migränetagen/Monat keinen Zusatznutzen (für die konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Fremanezumab). Das bedeutet, dass Eptinezumab gleich wirksam und gleich gut verträglich wie Fremanezumab bewertet wird.</p> <p>Bedauerlicherweise wurden nicht die Daten von Eptinezumab verglichen mit BSC für die Bewertung herangezogen.</p> <p>Das IQWiG konstatiert, dass sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs weder relevante positive noch negative Effekte von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab ergeben.</p> <p>Aus meiner klinischen Sicht ergeben sich für Eptinezumab allerdings folgende Vorteile:</p> <p>Durch die iv Applikation alle 3 Monate in der Praxis verbleibt die „Therapiesicherheit“ beim Arzt, dh. den/die PatientIn wird regelmässig ärztlich gesehen und kann während der Infusion ein ausführliches Gespräch über Wirkung und Nebenwirkung führen.</p> <p>Zudem verbessert die 3-monatige iv Applikation die Compliance der PatientInnen.</p> <p>Bei eventuell auftretenden unerwünschten Reaktionen auf den Wirkstoff ist das Setting in der Praxis besser als sc Gaben zuhause.</p> <p>Es scheint auch aus klinischen Aspekten bisher so, dass Non-Responder auf andere CGRP-Antikörper auf die Gabe von Eptinezumab respondieren;</p>	<p>Es können für die Nutzenbewertung nur vergleichende Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p> <p>Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmerin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Astrid Gendolla, Praxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglicherweise ist hier die 100 Resorption innerhalb der 30-minütigen Infusion ursächlich.</p> <p>Somit steht mit Eptinezumab eine wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapie zur Verfügung, um die Gesundheit und Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern, die ja nicht nur unter den Attacken, sondern auch dem interictal burden leiden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur :

Pascual J et al.

Poster MTIS22-EP-018 presented at the Migraine Trust International Symposium - 18th Biennial 2022

5.12 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	12.12.2022
Stellungnahme zu	Eptinezumab (Vyepti®) - Migräne-Prophylaxe IQWiG-Berichte – Nr. 1461 (Auftrag A22-95; Version 1.0; Stand: 23.11.2022)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Dezember 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Eptinezumab (Vyepiti®) durchgeführt wurde.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Daten vorgelegt hat, die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei unbehandelten sowie vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, geeignet sind. Ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. [1]</p> <p>Bei erwachsenen 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, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, legte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit der Studie DELIVER und der Studie FOCUS vor. Auch hier kommt das IQWiG zu der Bewertung, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. [1]</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Galcanezumab (Emgality®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Migräne-Prophylaxe zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lily Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.31	<p>Der pU nimmt in seinem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor. Bei diesem wird die Studie DELIVER (Eptinezumab vs. Placebo) über den Brückenkomparator Placebo mit der Studie FOCUS (Fremanezumab vs. Placebo) verglichen. Aus diesem Vergleich leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. [1]</p> <p>Im Sinne der Nutzenbewertung verfolgt der pU folglich die Herangehensweise jegliche verfügbare Evidenz darzulegen.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die Studien DELIVER und FOCUS ein sehr ähnliches Studiendesign aufweisen, welches sich letztlich nur durch die Dauer der placebokontrollierten Phase unterscheidet. Das IQWiG folgert daraus, dass für diese Studien eine hinreichende Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo vorliegt. [1]</p> <p>Lilly unterstützt den methodischen Ansatz des pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1461. Eptinezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 01. Dezember 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf

[2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Emgality®. [online]. (Stand Juli 2022). 2022.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eptinezumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Januar 2023

von 14:34 Uhr bis 15.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lundbeck GmbH:**

Frau Jung

Frau Dr. Ohlendorf

Herr Dr. Löhr

Herr Kessel-Steffen

Angemeldeter Teilnehmender für die **European Headache Federation (EHF), Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG):**

Herr PD Dr. Jürgens

Herr PD Dr. Gaul

Frau PD Dr. Ruscheweyh

Angemeldete Teilnehmende für die **Ad hoc Kommission Niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft:**

Frau Dr. Gendolla

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Schruf

Frau Lambertz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kappel

Herr Straub

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Becker

Frau Dr. Trescher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Höllrich

Frau Hafner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Teva GmbH:**

Frau Dr. May

Herr Brosch

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:34 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für alle, die in diesem Jahr noch nicht mit uns zusammengetroffen sind: Alles Gute zum neuen Jahr! Wir beschäftigen uns in dieser Anhörung – für uns im Unterausschuss ist es heute die sechste – mit Eptinezumab in der Indikation Migräneprophylaxe gelegentlich der Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. November des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Lundbeck GmbH, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, die European Headache Federation, die International Headache Society, von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, als weitere pharmazeutische Unternehmen AbbVie Deutschland, Novartis Pharma, Pfizer Pharma und Teva GmbH.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Lundbeck GmbH, sind Frau Jung, Frau Dr. Ohlendorf, Herr Dr. Löhr und Herr Kessel-Steffen zugeschaltet, für die EHF Herr Professor Dr. Reuter, für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Jürgens, Herr Privatdozent Dr. Gaul und Frau Privatdozentin Dr. Ruscheweyh, für die Ad hoc Kommission Niedergelassene Ärzte der Deutschen Schmerzgesellschaft Frau Dr. Gendolla, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Lempert, für Novartis Frau Dr. Schruf und Frau Lambertz, für AbbVie Herr Dr. Kappel und Herr Straub, für Pfizer Herr Becker und Frau Dr. Trescher, für Lilly Herr Höllrich und Frau Hafner, für Teva Frau Dr. May und Herr Brosch sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zum Wirkstoff, zur Dossierbewertung und zum Anwendungsgebiet, das wir alle kennen, einführend Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Lundbeck? – Bitte schön, Frau Jung, Sie haben das Wort.

Frau Jung (Lundbeck): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute zu Beginn der Anhörung die Möglichkeit bekommen, unsere Position zu erläutern. Auch wenn die Namen vorhin genannt wurden, möchte ich Ihnen das Team vorstellen, das vonseiten Lundbeck heute hier anwesend ist. Das bin zum Einen ich, Andrea Jung, die Geschäftsführerin der Lundbeck GmbH. Das ist Herr Dr. Heiko Löhr, der Leiter der Medizin bei Lundbeck, Herr Markus Kessel-Steffen, Leiter von Market Access, und Frau Dr. Birgit Ohlendorf, die maßgeblich bei der Dossiererstellung zu Eptinezumab mitgewirkt hat.

Um jenes Eptinezumab geht es heute, Handelsname Vyepti, welches zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen ist. Es ist ein monoklonaler Antikörper, der in den sogenannten CGRP-Signalweg eingreift, der vierte in Deutschland verfügbare Wirkstoff dieser neuen Substanzgruppe. Das Besondere an Eptinezumab ist, dass es als einzige dieser Substanzen per Infusion gegeben wird und die Wirkung 12 Wochen anhält.

Für die Nutzenbewertung von Eptinezumab hat der G-BA zwei Patientenpopulationen definiert, zum einen die Patientenpopulation a, definiert als Patienten, die mit konventionellen Prophylaktika behandelt werden, und zum anderen die Patientenpopulation b, definiert als Patienten, die mit den konventionellen Prophylaktika nicht behandelt werden können. Wir als Lundbeck sehen den Stellenwert von Eptinezumab im deutschen Versorgungsalltag ausschließlich bei der Patientenpopulation b, also bei den

Patienten, für die konventionelle Prophylaktika keine Therapieoption darstellen. Auf die Daten und die Bewertungen jener Patientenpopulation b möchte ich im Folgenden eingehen.

Bei den Antikörpern zur Migräneprophylaxe handelt es sich um eine neue Wirkstoffklasse. Seit Ende 2018 haben auch andere Vertreter dieser Wirkstoffklasse, namentlich Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab, das AMNOG-Verfahren durchlaufen. In diesen bereits abgeschlossenen AMNOG-Verfahren zur Patientenpopulation b hat der G-BA Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und für alle drei genannten Wirkstoffe einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt.

Die Eptinezumab-Studie DELIVER liefert Daten, die bei gleicher Bewertung gegenüber Best Supportive Care ebenfalls mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen würden. Im AMNOG-Verfahren zu Eptinezumab wurde jedoch die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und Best Supportive Care durch die drei monoklonalen Antikörper ersetzt. Hierdurch wurde das bislang angewendete Bewertungsschema in dieser Teilpopulation maßgeblich verändert, sodass für Wirkstoffe derselben Wirkstoffklasse nicht mehr die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird. Direkte Konsequenz dieser Änderung ist die aktuelle IQWiG-Bewertung, die den Zusatznutzen von Eptinezumab unserer Meinung nach nicht abbildet. Aus Sicht von Lundbeck ist es relevant, dass der G-BA den Nutzen von Eptinezumab sowohl gegenüber der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch weiterhin gegenüber Best Supportive Care bewertet. Denn nur hierdurch wäre eine sachgerechte, einheitliche und auch faire Bewertung gewährleistet. Daher haben wir beides, sowohl die indirekten Vergleiche gegenüber den monoklonalen Antikörpern als auch direkte Vergleiche gegenüber Best Supportive Care, vorgelegt. Von den monoklonalen Antikörpern wählten wir Fremanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie, weil für diesen Komparator die besten und umfangreichsten Vergleichsmöglichkeiten bestehen und der valideste indirekte Vergleich möglich war. Das IQWiG hat diesen indirekten Vergleich gegen Fremanezumab in der Folge methodisch akzeptiert.

Wir sehen in der Gesamtschau einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab vor allem wegen der signifikanten Vorteile im Bereich der Lebensqualität. Gegenüber der bisherigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ergibt sich aus der DELIVER-Studie, wie bereits gesagt, ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen von Eptinezumab.

In der Ergänzung zu den eben genannten formalen Bewertungsaspekten möchte ich Eptinezumab in den Versorgungskontext in Deutschland einordnen. Migräne ist eine schwerwiegende Erkrankung und für betroffene Patienten mit einer hohen Krankheitslast verbunden. Trotz bereits bestehender Behandlungsmöglichkeiten existiert weiterhin ein Bedarf an wirksamen und verträglichen neuen Therapieoptionen vor allem in der Patientenpopulation b. Die vier verfügbaren Antikörper wirken zwar über einen ähnlichen Mechanismus, es handelt sich jedoch um verschiedene Wirkstoffe. Das ist wichtig. Denn so können Patienten, die zum Beispiel auf einen Antikörper nicht ansprechen, möglicherweise von der Behandlung mit einem anderen Antikörper profitieren. Daher, finden wir, ist eine Auswahl an unterschiedlichen Antikörpern für die Versorgung der Patienten wichtig.

Hinzu kommt, dass Eptinezumab als einziger Antikörper gezielt zur Gabe per Infusion entwickelt wurde. Hierdurch resultieren spezifische Eigenschaften mit praktischer Relevanz für die Versorgung der Patienten. Zum einen haben die Ärzte die volle Therapiehoheit und können beispielsweise die korrekte Anwendung sicherstellen. Das ist vor allen Dingen für die Patienten wichtig, die Probleme bei der Selbstanwendung haben sollten oder auch nur eingeschränkt compliant sind. Die Infusion und ihre Dauer von 30 Minuten ermöglicht eine regelmäßige und intensive Interaktion mit dem Patienten, die zum Beispiel zur Besprechung weiterer therapeutischer Maßnahmen genutzt werden kann. Schließlich sichert die 12-wöchige Wirkdauer die Adhärenz über einen längeren Therapiezeitraum.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass Eptinezumab eine wertvolle neue Therapie für Patienten ist, die mit konventionellen Prophylaktika nicht behandelt werden können. Aus unserer Sicht ist zudem wichtig, dass die gesamte verfügbare Evidenz von Eptinezumab, das heißt, auch der Vergleich gegenüber Best Supportive Care, in die Nutzenbewertung einfließen sollte und zu berücksichtigen ist. Denn nur so kann eine einheitliche und faire Bewertung von Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse erreicht werden.

Ich danke Ihnen noch einmal für die Möglichkeit, diese Position zu Beginn zu erläutern, und freue mich auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Jung, für diese Einführung. – Den ersten Komplex, zweckmäßige Vergleichstherapie, brauchen wir heute an dieser Stelle nicht zu diskutieren. Wir nehmen zur Kenntnis, was Sie und auch Verbände vorgetragen haben. Es ist ein permanenter Vorwurf, der immer dann erhoben wird, wenn wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie anpassen, weil es neue Wirkstoffe mit beträchtlichem oder erheblichem Zusatznutzen gegeben hat, die einen deutlichen Therapiefortschritt darstellen. Wenn wir mit den uralten Hündchen kommen, hören wir von den Fachgesellschaften: Das ist nicht mehr die zweckmäßige Vergleichstherapie. Vom pharmazeutischen Unternehmer, der sich gegen Produkte der vorangegangenen Generation verglichen hat, hören wir: Das ist nicht fair. Wenn wir das zur Grundlage machen würden, würden wir heute Antidiabetika noch an Sulfonylharnstoff und Metformin messen. Vor diesem Hintergrund: Damit setzen wir uns auseinander. Sie haben durch die andere zweckmäßige Vergleichstherapie einen anderen Preisanker. Das nur der guten Ordnung halber, damit Sie sehen, dass ich und wir alle das realisiert haben, was Sie sagen.

Ich möchte anknüpfend an das, was Sie zum Versorgungskontext gesagt haben, anfügen: Wir haben in der Tat drei Wirkstoffe im deutschen Versorgungskontext, die ein identisches Wirkprinzip haben. Sie haben als Alleinstellungsmerkmal die Applikationsform per Infusion in einem Abstand von 12 Wochen, die man auf der einen Seite als Instrument zur Erhöhung der Compliance ansehen kann. Auf der anderen Seite wird in anderem Zusammenhang gerade die Nichtnotwendigkeit der Infusion als patientenrelevanter Vorteil adressiert. Man sagt: Man muss eben nicht zur Infusion. Das sei nur am Rande angemerkt. Meine Frage an die Kliniker, die zahlreich vertreten sind, lautet: Wie sehen Sie den Stellenwert von Eptinezumab im deutschen Versorgungskontext vor dem Hintergrund dessen, was Frau Jung gesagt hat, es gebe ein unterschiedliches Ansprechen? Wir sehen das bei der Migräne; da haben wir es ganz häufig gehabt. Ist das, obwohl vom Wirkprinzip her ähnlich, etwas, was in der klinischen Praxis bedeutsam ist mit Blick darauf, dass man sagt: „Man hat eine weitere Therapieoption zur Auswahl“? Darüber würde ich mich zunächst gerne unterhalten. – Als Erste hat sich Frau Gendolla gemeldet.

Frau Dr. Gendolla (Schmerzgesellschaft): Ich spreche aus der Praxis. Wir haben es gerade schon gehört: Es gibt nicht den einen Typ Migränepatient. Es gibt sicher Patienten, die mit den Subkutaninjektionen sehr zufrieden sind, die wir seit drei Jahren einsetzen können. Es gibt aber auch die Patienten, die von der i.v.-Gabe maximal profitieren, und zwar deshalb maximal, weil sie sich sicherer fühlen; denn wenn Nebenwirkungen auftreten, sind die Patienten bei mir im Labor oder im Behandlungszimmer. Das ist arztseitig ein Vorteil. Ich glaube, dass Migränepatienten therapietreue Patienten sind. Ich habe aber festgestellt, dass das manchmal nicht so ist. Ich habe, wie Frau Jung eben schon gesagt hat, die Therapiehoheit. Ich sehe, wann der Patient was bekommt. Ich weiß, wie es funktioniert. Ich habe ein ordentliches Zeitfenster mit dem Patienten, Behandlungsziele zu definieren und gut zu sehen: Wann ist der richtige Zeitpunkt, um eine Substanz zu stoppen? Das ist im freien Verlauf mit subkutanen Injektionen im Alltag nicht immer so möglich. Ich habe in der Praxis vielleicht kein Interesse daran, eine halbe Stunde ein Zimmer zu blocken, eine MFA zu haben und das selber noch zu tun. Wir haben angefangen zu behandeln und außerhalb der Studiendaten gute Erfahrungen

mit zufriedenen Patienten gemacht. Klar, es ist nicht das Gros der Patienten. Aber für die, die es brauchen, ist es eine gute Aktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Gendolla. – Herr Dr. Jürgens.

Herr Dr. Jürgens (DMKG): Wir haben in unserer Stellungnahme herausgestellt, dass wir aus klinischer Sicht alle vier Antikörper als gleichwertige Gruppe ansehen. Das ist unabhängig von den formalen Aspekten im IQWiG-Prozess, die Sie, Herr Professor Hecken, schon angesprochen haben. Klinisch sind das für uns gleichberechtigte und auch gleich wirksame Substanzen. Warum braucht man noch eine vierte Substanz? Aus unserer Sicht ist das notwendig, weil wir sehen, dass wir weiterhin eine Unterversorgung von Patienten mit gut wirksamen Präparaten haben. Wir haben Erenumab als Rezeptorantikörper und Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab als Liganden-Antikörper. Das heißt, wir haben innerhalb dieser vermeintlich homogenen Wirkstoffgruppe durchaus unterschiedliche Wirkmechanismen, die nicht fundamental, aber definitiv vorhanden sind. Wir haben klinische Daten, wenngleich auch aus kleineren Kohorten, die nahelegen, dass der Wechsel von einem Antikörper auf den anderen bei suboptimalem Ansprechen auf die erste Substanz durchaus einen therapeutischen Mehrwert bringen kann. Auch wenn dieser im Bereich von 30, 40 Prozent liegt, so wie ... [akustisch nicht zu verstehen] das derzeit nahelegt, ist das aus unserer Sicht immer noch wichtig, um in dieser schwer betroffenen Patientenpopulation, um die es hier geht, suffizient helfen zu können. Insbesondere die intravenöse Verabreichung stellt einen großen Vorteil dar, weil wir – das ist durch die Studienlage zum Eptinezumab nachgewiesen – einen schnellen Wirkeintritt dieser Prophylaxe ermöglichen können. Insofern sehen wir mehrere Vorteile, die eine Integration von Eptinezumab in unser therapeutisches Arsenal hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jürgens. – Herr Dr. Gaul.

Herr Dr. Gaul (DMKG): Ich möchte das unterstreichen. Wir haben seit einigen Monaten klinische Erfahrung. Die Patienten, die wir als Erstes behandelt haben, sind solche, die schon andere Antikörper hatten. Wir stehen vor dem Problem, was wir denen, die Vortherapien hatten und schon zwei oder gar drei Antikörper hatten – genau solche Patienten sammeln sich bei uns in den Zentren –, als Nächstes anbieten. Wir sind prinzipiell froh, dass wir eine größere Auswahl haben. Das haben wir in unserer Stellungnahme auch dargelegt. Das kennen wir aus der Akuttherapie ebenso. Wir haben sieben verschiedene Triptane und möchten keines missen, weil, wie Sie eingangs gesagt haben, der CGRP-Pathway von allen vier angezielt wird, vom Wirkmechanismus her nicht alle gleich sind. Es ist zum Teil klinisch nicht gut zu verstehen, warum der eine Patient mit dem einen Antikörper gut zurechtkommt und der andere mit dem anderen und man beim nächsten den dritten Wechsel braucht. Tatsächlich sehen wir Patienten, die auf etwas ansprechen. Es ist aus klinischer Sicht wichtig, dass wir solchen Patienten eine andere Therapieoption anbieten.

Das Intravenöse ist schon ein Aufwand – das ist ganz klar –, aber in der neurologischen oder schmerztherapeutischen Praxis für andere Dinge durchaus üblich und integrierbar. Man hat den Patienten ein bisschen länger unter Aufsicht. Er wird hinterher nachbeobachtet. Man bekommt einen guten Eindruck, wie es mit Verträglichkeit, Nebenwirkungen aussieht. Die Patienten haben kein Problem mit der intravenösen Gabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Gaul. – Nur um das klarzustellen: Ich habe ergebnisoffen nach dem Stellenwert gefragt. Der Stellenwert hat überhaupt nichts damit zu tun, ob am Ende des Tages kein Zusatznutzen oder ein beträchtlicher Zusatznutzen herauskäme. Das ist schlicht und ergreifend die Bezugsgröße. Wenn ich an den drei anderen die Messung vornehme – die sind zwar ein bisschen unterschiedlich –, wird keiner von Ihnen sagen, dass der jetzt zu bewertende Wirkstoff gegenüber den drei anderen Komparatoren eine überragend bessere Wirkung hätte, die einen Zusatznutzen gegenüber diesen Wirkstoffen rechtfertigen würde. Das ist eine Sache, die gerade nach der Neuregelung des

§ 130b SGB V für den pharmazeutischen Unternehmer von Interesse ist. Wir haben es im Bereich der Onkologie tausendmal, wo wir Gott sei Dank teilweise große Fortschritte gemacht haben, wo Drittgenerationenprodukte mit Zweitgenerationenprodukte verglichen werden und ein- oder zweimal ein beträchtlicher Zusatznutzen herauskommt und danach eine andere Vergleichsgröße gesetzt wird. – Nur damit kein falscher Zungenschlag hereinkommt. Die Diskussion, die Frau Jung und ich am Anfang geführt haben, bezog sich auf die Folgerungen, die aus dem Erstattungsbetrag kommen. Von jedem Arzt, der diese Patientinnen und Patienten behandelt, erwarte ich, dass er weiß, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber BSC oder einem alten Wirkstoff einen ganz anderen Bezugsanker als ein möglicherweise nicht gegebener Zusatznutzen gegenüber modernen Präparaten hat. Damit ist man genauso gut wie die. – Damit das klargestellt ist.

Herr Dr. Gaul (DMKG): Das legt der Vergleich mit den Fremanezumab-Daten dar. Die Änderung ist letztlich methodisch begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Klinisch ist die Beobachtung valide, dass einzelne Patienten nach einer Umstellung ansprechen, die vorher auf eine andere Substanz nicht angesprochen haben. Wissenschaftlich muss man das von einem Effekt der Regression zur Mitte unterscheiden. Wenn wir glauben, dass Eptinezumab etwas Zusätzliches bringt, muss sich das in der Studie abbilden lassen, sei es in Lebensqualitätsdaten, wenn es um die Applikation geht, oder in Morbiditätsdaten. Insofern kann die klinische Beobachtung immer nur der erste Schritt sein, aber nicht das, was am Ende über den Zusatznutzen entscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist absolut richtig, Herr Professor Lempert. Allerdings hatte ich den pharmazeutischen Unternehmer so verstanden, dass er gegenüber den drei anderen Wirkstoffen keinen Zusatznutzen ableitet. Er sagt: Eine zusätzliche Therapieoption kann und ist, sollte möglicherweise das Behandlungsspektrum erweitern und patientenindividuellere Behandlungsoptionen ermöglichen.

(Herr Prof. Dr. Lempert [AkdÄ]: Was mit der Zulassung gegeben ist!)

– Ja, klar, selbstverständlich. Das ist der Punkt. Deshalb habe ich eben versucht, klarzumachen, dass wir nicht die Diskussion zur zVT vermengen. Auch Sie – die AkdÄ schließt sich der IQWiG-Bewertung an – stellen die Wirksamkeit dieses Wirkstoffes mit Blick auf die drei Komparatoren in der zVT in keiner Weise infrage. Vor diesem Hintergrund ist es ein Pseudodissens, über den wir hier diskutieren, der im nachgelagerten Erstattungsbetragsverfahren eine Rolle spielt, aber weniger am heutigen Tag. – Herr Kessel-Steffen von Lundbeck, bitte schön.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Wenn ich Sie gerade richtig verstanden habe, sagten Sie, wir hätten im Dossier keinen Zusatznutzen im Vergleich zu einem der monoklonalen Antikörper dargestellt. Wir haben einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Fremanezumab insbesondere auf Basis der Lebensqualitätsdaten abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist selbstverständlich richtig. Ich habe mich unpräzise ausgedrückt. Ich beziehe mich auf Ihr Dossier und kommentiere das nicht. – Wer hat Fragen? – Frau Ludwig vom GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage, weil über die Vorteile durch die Infusion gesprochen wurde. Das finde ich etwas erstaunlich, weil wir in anderen Anwendungsgebieten darüber sprechen, dass die Infusionen Nachteile mit sich bringen und Ärzte es erschwerend finden, wenn die Patienten regelmäßig zur Infusion in die Praxis kommen müssen. Was wir außer Acht gelassen haben, was im EPAR aber erwähnt wird, sind die infusionsbedingten Reaktionen, die als Nebenwirkung auftreten können. Vielleicht können der pharmazeutische

Unternehmer oder auch die Stellungnehmer aus der Klinik sagen, wie es mit den infusionsbedingten Reaktionen aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla.

Frau Dr. Gendolla (Schmerzgesellschaft): Ich antworte auf den ersten Teil, denn zu den genauen Daten zu infusionsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sagt bestimmt das Unternehmen noch etwas. Ich war Teil des Studienteams der DELIVER-Studie. Ich hatte große Besorgnis, diese Studie durchzuführen, weil es ein i.v.-Regime war, alle anderen vorher waren subkutan. Ich war überrascht, wie einfach es anzuwenden ist. Ich war auch erstaunt, wie gut das von Patienten angenommen wird. Wir haben knapp unter 40 Patienten ambulant behandelt. Es ist überhaupt kein Problem für Patienten, zur Infusion zu kommen. Ich habe gerade versucht, das zu formulieren. Ich habe, indem ich eine Praxis führe, ein hohes Interesse daran, dass die Praxis exzellent und smooth läuft. Es ist wirklich gut zu integrieren. Wir machen das für MS-Patienten auch. Es ist eine Gruppe von Patienten, die von dem i.v.-Regime und all dem profitieren, was ich darum herum noch anbieten kann, auch in der Gesprächssituation, die ich sonst in keiner anderen Phase habe. Ich habe als niedergelassene Ärztin viel mehr Angst davor, dass Nebenwirkungen unkontrolliert zu Hause auftreten, wenn sich jemand subkutan injiziert, anstatt dass ich es in der Praxis habe, wo ich meinen Notfallkoffer habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gendolla. Was Frau Ludwig sagt – damit Sie es einordnen können –, ist das, was wir in anderen Anhörungen in vergleichbaren oder vom Nebenwirkungsspektrum her sogar bedrohlicheren Situationen umgekehrt hören. Wir haben im Augenblick die Situation, dass wir teilweise in fortgeschrittenen Krebstherapien von der klassischen i.v.-Therapie, die klassischerweise die akut eintretenden Nebenwirkungen aufzufangen geeignet wäre, zu anderen Applikationsformen kommen. Da haben wir hier häufig die Frage gestellt: Ist das wirklich ein Vorteil für den Patienten, oder überwiegen die Gefahren nicht möglicherweise das, was für den Patienten als Erleichterung da ist? Uns ist fast immer gesagt worden: Es ist für den normalen Patienten ein gewisser Aufwand, die Praxis aufzusuchen. Vor diesem Hintergrund erstaunt mich das.

Frau Dr. Gendolla (Schmerzgesellschaft): Ein Migränepatient hat per se eine ganz andere Lebensperspektive.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Onkologische Patienten haben eine eigene und für sich persönlich zu identifizierende Lebensperspektive. Wir haben Hypercholesterinämien, wo wir gesagt haben, die Unabhängigkeit von der Apherese – die nicht mit einer halbstündigen Infusion zu vergleichen ist, die aber weniger als eine Dialyse ist – ist ein gigantischer Vorteil. Es sollte ein erheblicher Zusatznutzen daraus abgeleitet werden. – Sei es darum; wir nehmen das zur Kenntnis. – Herr Löhr von Lundbeck, bitte.

Herr Dr. Löhr (Lundbeck): Ich wollte die Überempfindlichkeitsreaktion einordnen. Es ist allgemein bekannt, dass Überempfindlichkeitsreaktionen bei proteinbasierten Therapien insgesamt auftreten können. Das sehen wir bei Eptinezumab, das sehen wir aber insgesamt in der Klasse der Anti-CGRP-Substanzen. Wenn Frau Ludwig konkrete Fragen hat, dann kann ich gerne noch ergänzen. Wir sehen aufseiten von Eptinezumab ein Risiko, das gegeben ist, das aber insgesamt in der Klasse dieser Therapien gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Reuter, bitte.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Vielen herzlichen Dank. – Wir dürfen nicht vergessen, dass insbesondere bei der chronischen Migräne ein signifikanter Anteil der Patienten eine Angststörung hat, bis zu 30 Prozent. Für diese Patienten ist es tatsächlich so, dass sie ein besseres Gefühl haben und sich sicherer fühlen, wenn sie in der Praxis die Infusion bekommen, als wenn sie das zu Hause anwenden müssen. Das unterscheidet insbesondere den Patienten mit chronischer Migräne vom Krebspatienten und von anderen Patienten. Ich glaube, das ist die Besonderheit, auf die Frau Gendolla hinweisen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reuter. – Herr Jürgens.

Herr Dr. Jürgens (DMKG): Ich möchte die intravenöse Anwendungsform zum Anlass nehmen, darauf hinzuweisen, dass wir in der Situation sind, wo wir mit den subkutanen Antikörpern über drei Jahre Erfahrung haben und feststellen, dass es durchaus Patienten gibt, die von einem anderen Zugangsweg des Arztes zum Patienten profitieren können. Wenn wir über personalisierte Medizin reden, ist das wahrscheinlich ein sehr kleiner Weg dahin, aber es erweitert, wie ich es eingangs gesagt habe, unser Arsenal an therapeutischen Möglichkeiten. Wie meine Kollegen schon gesagt haben, einige Patienten profitieren davon, zum Beispiel durch psychologische Faktoren. Man kann sich auch vorstellen, dass durch pharmakologische Faktoren eine intravenöse Therapie für einige Patienten günstiger ist, eben aus psychologischer Sicht, wegen der Nähe zum Arzt während der Infusion oder der Möglichkeit, während dieser Zeit den Patienten mit zusätzlichen Informationen zu erreichen. Insofern stellt das durchaus eine Bereicherung dar und ermöglicht uns Ärzten einen individualisierteren Zugang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Jürgens. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Tag in die Runde! Auch von mir die allerbesten Wünsche, weil es meine erste Anhörung in diesem Jahr ist. Alles, was ich mir notiert habe, ist inzwischen schon gesagt worden. Das werde ich gar nicht wiederholen. Ich möchte nur daran erinnern, worüber wir heute diskutieren. Wir diskutieren über den Zusatznutzen des neuen Antikörpers Eptinezumab gegenüber den anderen drei vorhandenen. Ich habe bisher kein überzeugendes Argument in dieser Runde gehört, dass gegenüber dieser Vergleichstherapie ein Zusatznutzen besteht. Das zeigen auch die Studiendaten nicht, selbst wenn man die FOCUS-Studie als Studie auf Augenhöhe akzeptiert, was ein bisschen zu diskutieren wäre. Das werde ich aus Zeitgründen aber nicht ausführen. Ich denke, dass wir in einem Status sind, wo wir sagen müssen: Die Antikörper insgesamt müssen ihren Stellenwert gegenüber der Standardtherapie, also der nichtantikörperbasierten Therapie, erst noch etablieren. Da kennen wir die Patienten noch nicht zu 100 Prozent. Da reichen uns die Erenumab-Daten nicht aus. Das Wesentliche ist, wir sehen hier einen zusätzlichen Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, und der ist willkommen. Keiner der Beteiligten bezweifelt die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie, aber einen Zusatznutzen gegenüber den anderen drei kann man definitiv nicht darstellen. Damit ist die Sache eigentlich zu Ende diskutiert. Denn die Zulassung ist erfolgt. Dementsprechend gibt es das Medikament.

Ich möchte eine kleine Nebenbemerkung machen. Bitte verzeihen Sie mir die, lieber Herr Hecken. Alles, was wir von den Klinikern gehört haben, ist ausgesprochen plausibel, und es ist nachvollziehbar, ich bezweifle es mit überhaupt keiner Faser meines wissenschaftlichen Verstandes. Aber alles ist ein Say-Say, es ist ein Gefühl, es ist eine Wahrnehmung. Die mag absolut berechtigt sein, der widerspreche ich nicht. Aber das AMNOG ist irgendwann einmal ausgezogen in eine Richtung, dass wir die evidenzbasierte Medizin in die Zusatznutzenbewertung hineinbekommen. Das haben wir am heutigen Nachmittag tatsächlich nicht. Wir haben plausible Argumente, aber wir haben keine Daten dafür. Deshalb bleibt es aus Sicht der AkdÄ: Wir sehen keinen Zusatznutzen, wir sehen ein neues Medikament aus einer neuen Wirkstoffgruppe. Da wird es sich entsprechend einordnen müssen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das AMNOG ist irgendwann ausgezogen und wird weiter in diese Richtung ziehen. Die Frage ist nur: Ist die Einschätzung der AkdÄ immer diejenige, die sich der G-BA bei dem Bestreben um evidenzbasierte Medizin zu eigen macht? Herr Mühlbauer, nur damit der Ball sofort zurückkommt. Vor diesem Hintergrund hat der Gesetzgeber ein Stellungnahmeverfahren vorgesehen, aus gutem Grund. Ob das heute Nachmittag ein guter Grund ist, ist eine ganz andere Frage – damit wir wieder quitt sind. – Herr Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Eine kurze Bemerkung zu den psychologischen Gründen, die Patienten zur Injektion einzubestellen. Das kann man auch für die subkutane Injektion machen. Wenn ich einen Angstpatienten habe, kann ich dem auch sagen: Komm alle drei Monate, dann bekommst du deine Injektion von mir verabreicht, und du brauchst dir nicht selber die Pistole auf den Bauch zu setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lempert. – Frau Ludwig, war Ihre Ursprungsfrage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, danke, die Frage ist beantwortet. Allerdings wollte ich noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber gerne.

Frau Dr. Ludwig: Für uns wäre für die Nutzenbewertung eine direkt vergleichende Studie zu den anderen Antikörpern interessant gewesen. Da die anderen Antikörper teilweise schon seit 2018 auf dem Markt sind und Sie mit Ihrer Studie 2020 begonnen haben, wenn ich das richtig gesehen habe, wäre das prinzipiell möglich gewesen. Planen Sie noch direkt vergleichende Studien mit den subkutan anzuwendenden Antikörpern? Wird da noch etwas kommen? Und warum haben Sie das nicht direkt gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kessel-Steffen, Ihre Wortmeldung ist schon älter, aber vielleicht können Sie diese Frage beantworten.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich würde gerne direkt antworten. Das ergänzt sich in Teilen zu der Bemerkung, die Professor Mühlbauer gerade gemacht hat. Wir haben mit dem Dossier einen indirekten Vergleich eingereicht, der seitens des IQWiG methodisch akzeptiert wurde. Von daher gibt es evidente Daten, die im Rahmen des AMNOG berücksichtigt werden können.

Frau Ludwig, es ist so, dass wir die Firma Alder, die der Entwickler von Eptinezumab ist, Ende Oktober 2019 übernommen haben. Bereits Anfang Dezember gab es ein Studienprotokoll, weil das Ziel war, neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung möglichst schnell AMNOG-gerechte Daten zu generieren. Wir haben uns sehr daran orientiert, wie seinerzeit der G-BA bewertet hat, nämlich die Phase-IIIb-Studien gegen Best Supportive Care insbesondere bei Patienten, die mit konventionellen Prophylaktika nicht behandelbar waren. Dementsprechend haben wir mit dem Dossier einerseits die direkten Daten gegen Best Supportive Care eingereicht und andererseits den indirekten Vergleich gegen Fremanezumab. Der sollte aus unserer Sicht Gegenstand der Bewertung des Zusatznutzens sein. Diese Daten liegen vor und können heute diskutiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kessel-Steffen. – Frau Ludwig, Nachfrage oder zufrieden, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

Frau Dr. Ludwig: Ich nehme es zur Kenntnis und schließe daraus, dass nichts Weiteres geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es auch verstanden. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, ein Fazit der letzten 45 Minuten zu ziehen. Frau Jung, machen Sie das?

Frau Jung (Lundbeck): Ja, sehr gerne, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die gute, intensive Diskussion, auch wenn sie in einigen Punkten ein bisschen kontrovers geführt wurde und gesehen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kontrovers ist etwas anderes.

Frau Jung (Lundbeck): Ich weiß, das kann sich noch ganz anders darstellen. Zumindest waren es Sichtweisen aus unterschiedlichen Erfahrungswelten. Vielleicht kann man es so

zusammenfassen. Es ist Sinn und Zweck dieser Anhörung, dass genau diese verschiedenen Erfahrungswelten Gehör finden können.

Wir haben den klinischen Nutzen von Eptinezumab für Patienten im Dossier aufgezeigt, die nicht mit anderen Prophylaktika behandelt werden können. Das ist uns wichtig zu sagen. Wir glauben weiterhin, dass man alle Daten in die grundlegende Bewertung einbeziehen sollte, natürlich den indirekten Vergleich, aber auch die Daten gegen Best Supportive Care, um ein Gesamtbild zu haben und zu bewerten.

Wir danken für Ihre Zeit, und wir sehen der Entscheidung des G-BA mit Zuversicht entgegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Jung! Herzlichen Dank an die Experten aus der Klinik, herzlichen Dank an diejenigen, die Fragen beantwortet oder Fragen gestellt haben! Wir werden das intern diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Ich beende diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-231 Eptinezumab

Stand: Oktober 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Eptinezumab [Migräneprophylaxe]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V:

- D-407 Erenumab (Beschluss vom 2019-05-02)
- D-445 Galcanezumab (Beschluss vom 2019-09-19)
- D-460 Fremanezumab (Beschluss vom 2019-11-07)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eptinezumab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Metoprolol C07AB02 Beloc-ZOK®	Erwachsene: – Migräneprophylaxe
Propranolol C07AA05 Dociton®	– Migräneprophylaxe
Flunarizin N07CA03 Natil®-N	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne mit oder ohne Aura bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneanfällen.
Topiramate N03AX11 Topamax®	Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03AX01 BOTOX®	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Amitriptylin N06AA09 Saroten®	– zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.
Biologika	
Erenumab	Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fremanezumab	Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Galcanezumab	AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-231 (Eptinezumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	47
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	67
Referenzen	69

Abkürzungsverzeichnis

CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
AE/s	Adverse Event/s
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CM	Chronic Migraine
CRSO	Cochrane Register of Studies Online
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EHF	European Headache Federation
EM	Episodic Migraine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICHD-III	International Classification of Headache Disorders III
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTH	Number Needed To Harm
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE/s	Serious Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Migräne durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.08.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 932 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 27 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2020 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 01.08.2020

V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a. Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung und Überwachung der Therapie darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.

b. Behandlungsziel:

klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken ($\geq 50\%$)

c. Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Metoprololtartrat (Ph.Eur.)

Propranololhydrochlorid

Flunarizin

Topiramat

Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur für die chronische Migräne), Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab

d. Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.

Für diese spezielle Patientengruppe sind die erheblichen teratogenen Wirkungen und das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten von besonderer Bedeutung und

daher gemäß § 30 Absatz 2 Satz 2 und 3 die jeweiligen Angaben hierzu wie z. B. zum Ausschluss von Schwangerschaft, zu notwendigen Methoden der Kontrazeption sowie zu Aufklärungs- und Dokumentationspflichten besonders zu berücksichtigen.

e. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
- Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird.
- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.

f. Dosierung:

Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.

g. Behandlungsdauer:

Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch die Patientin oder den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.

h. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird. Im Falle einer geplanten oder festgestellten Schwangerschaft ist die Behandlung abzubrechen.

i. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j. Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Derzeit keine

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäure-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
entfällt
3. Ziffer V ist erst ab dem Zeitpunkt anzuwenden, an dem ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung der Nummer 1 Buchstabe j infolge der Erklärung eines pharmazeutischen Unternehmers zur Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs in Kraft tritt. Für die Verordnungsfähigkeit des Off-Label- Use im Einzelfall bleibt die entsprechende Rechtsprechung des Bundessozialgerichts unberührt.

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Mai 2019 / 19. September 2019 - Erenumab

Anwendungsgebiet

Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Best Supportive Care

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
- b) Zusatznutzen nicht belegt

- c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL);
Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom
19. September 2019 - Galcanezumab

Anwendungsgebiet

Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Best Supportive Care

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
b) Zusatznutzen nicht belegt
c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL);
Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom
07. November 2019 - Fremanezumab

Anwendungsgebiet

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Best Supportive Care

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
b) Zusatznutzen nicht belegt
c) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Herd CP et al., 2018 [10].

Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults (Review)

Siehe auch: Herd CP et al., 2019 [11].Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine.

Zielsetzung

To assess the effects of botulinum toxins versus placebo or active treatment for the prevention or reduction in frequency of chronic or episodic migraine in adults.

Methodik

Population:

- 18 years of age and over
- suffering from migraine as defined by any edition of the International Headache Society criteria (IHS 1988; IHS 2004; IHS 2013), or meeting reasonable criteria designed to distinguish between migraine and tension-type headache. People with both chronic and episodic migraine were included in this review.

Intervention:

- Injections of botulinum toxin (any sero-type) into head and neck muscles

Komparator:

- placebo injections, active preventative agent or the same drug treatment with a different dose. We also included trials allowing the use of concomitant preventative or rescue treatment.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Number of migraine days per month (frequency with which exclusively migraine-type headaches are experienced).

Sekundäre Endpunkte:

- Number of headache days per month (frequency with which any type of headache inclusive of migraine headache are experienced).
- Number of migraine attacks per month (frequency with which exclusively migraine-type attacks are experienced).
- Headache intensity measures, usually reported as migraine 'severity', measured on verbal or numerical scale.
- Headache index, measured using headache intensity score multiplied by time spent with migraine.
- Duration of migraine (hours).
- Use of rescue medication (number of days on which rescue medication is used per month or number of instances of taking any type/dose of rescue medication per month).

- Patient and clinician global impression scales.
- Generic and disease-specific quality-of-life rating scales (e.g. Headache Impact Test, Migraine Specific Quality of Life).
- Cost effectiveness measured using incremental cost effectiveness ratio or cost per headache day avoided
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, Issue 12) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO), 7 December 2017; MEDLINE and MEDLINE in Process (via OVID) 1946 to 7 December 2017; Embase (via OVID) 2017 week 49.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): N=28 (n = 4190)

Charakteristika der Population:

- average age of participants was 42 years;
- overall 85% (3491) of the trial participants were women;
- baseline disease characteristics were not well reported and were given in varying formats;
- the ratio of chronic to episodic migraine sufferers was not reported by six trials involving 390 participants; for the remaining trials, the overall ratio was 1872/1928;
- due to the inclusion of chronic and episodic migraine populations in this review, the frequency and severity of migraines in the trial populations, when reported, showed a wide variation between trials;
- three trials did not exclude people with medication overuse headache;
- one trial included only participants who were overusing acute medications; the remaining 11 trials did not consider medication overuse in their eligibility criteria

Qualität der Studien

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included trials

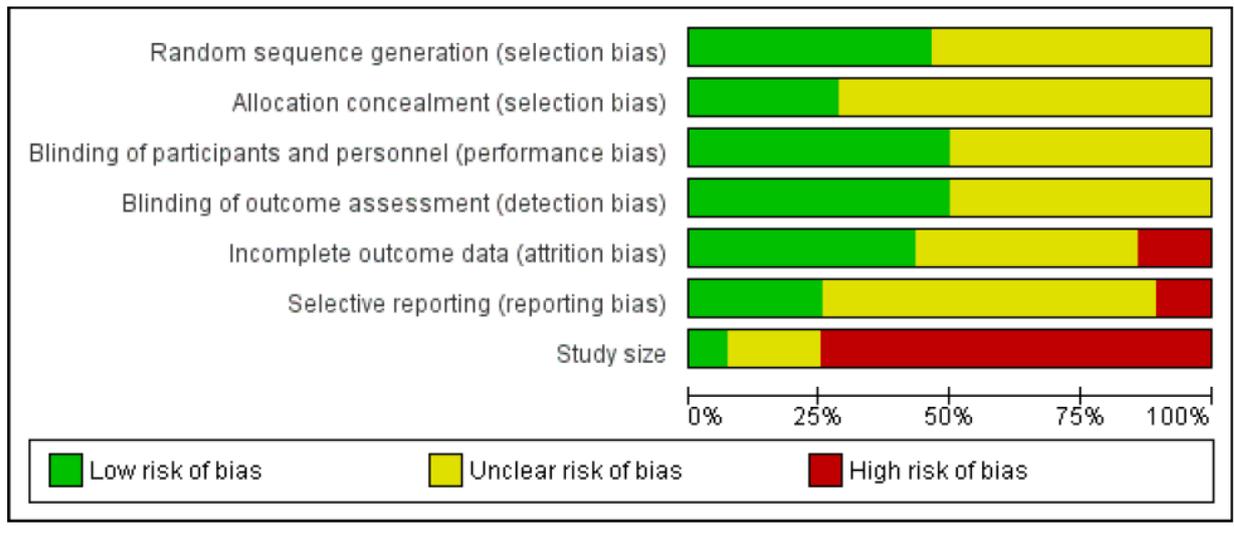


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included trial.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Study size
Allergan 2015	?	?	?	?	+	?	+
Anand 2006	?	?	?	?	+	?	+
Aurora 2007	+	+	+	+	?	?	?
Aurora 2010 (PREEMPT 1)	+	+	+	+	+	+	+
Barrientos 2003	?	?	?	?	+	?	+
Blumenfeld 2008	?	?	?	?	+	?	+
Blumenkron 2006	+	?	?	?	?	?	+
Cady 2008	?	+	+	+	?	?	+
Cady 2011	?	+	+	+	?	+	+
Cady 2014	+	+	+	+	+	+	+
Chankrachang 2011	+	+	+	+	?	?	+
Diener 2010 (PREEMPT 2)	+	+	+	+	+	+	+

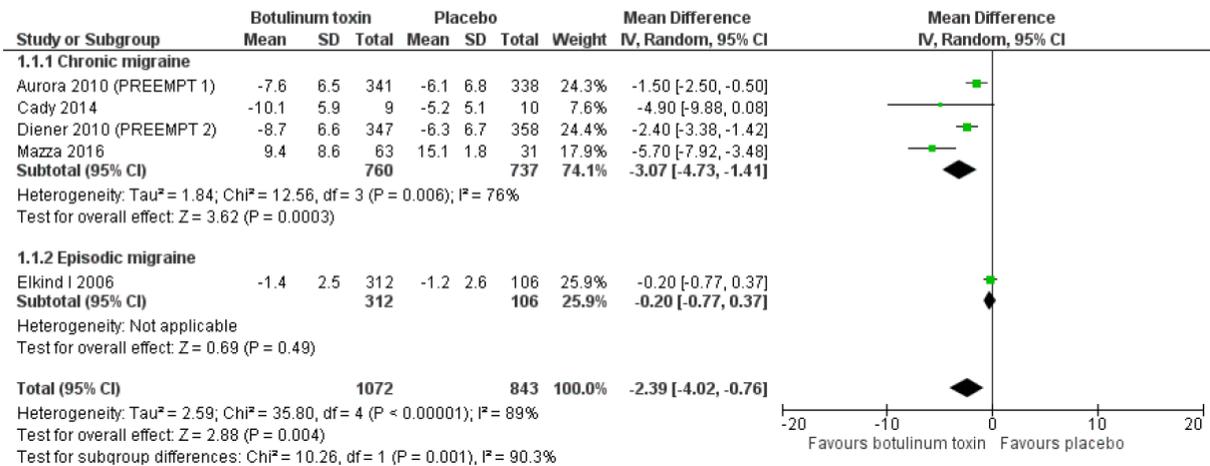
Elkind I 2006	?	?	?	?	+	?	?
Elkind II 2006	?	?	?	?	+	?	?
Freitag 2008	+	?	+	+	+	+	-
Hollanda 2014	+	?	+	+	+	+	-
Hou 2015	+	?	?	+	+	-	-
Jabbari 2014	?	?	?	?	-	?	-
Jost 2011	?	?	?	?	?	-	-
Lauretti 2014	+	?	+	?	+	?	-
Mathew 2009	?	?	?	?	-	+	-
Mazza 2016	?	?	+	+	?	?	-
Millán-Guerrero 2009	+	?	+	+	?	+	?
Petri 2009	+	+	+	+	?	?	-
Relja 2007	?	?	+	+	?	?	?
Saper 2007	?	?	?	?	?	?	-
Silberstein 2000	?	?	?	?	+	?	-
Vo 2007	+	?	?	?	?	?	-

- The episodic-migraine subgroup in this analysis contained only a single trial (Elkind I 2006; N = 418), the results of which showed no between-group difference in number of migraine days per month between those treated with botulinum toxin and those treated with placebo (P = 0.49). The test for subgroup difference showed a statistically significant heterogeneity between the results of this population and the chronic migraine subgroup for both the original and the sensitivity analyses (P = 0.001 for both, I² = 90 and 91% respectively). We judged the quality of the evidence for the change in number of migraine days for the chronic migraine population to be low. We downgraded by one level for inconsistency due to unexplained statistical heterogeneity and one further level for imprecision due to the lack of robustness to sensitivity analysis. We judged the quality of the results of the sensitivity analysis to be moderate, as the heterogeneity was removed and so this could be upgraded by one level. For the whole migraine population, we downgraded the evidence one further level, to give a rating of very low quality, for indirectness due to insufficient evidence to form subgroups representing our distinct populations of interest.

Studienergebnisse:

- Primary outcome: number of migraine days per month

Figure 4. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.1 Number of migraine days. Mazza 2016 and Cady 2014 removed for sensitivity analysis of small trial effect. Data for Mazza 2016 is endpoint data.



- **Secondary outcomes**

- Number of headache days per month

Only the two PREEMPT trials contributed data for analysis of number of headache days per month with a pooled estimate of -1.9 days (95% CI -2.7 to -1.0; I² = 37%) in favour of treatment (Aurora 2010 (PREEMPT 1); Diener 2010 (PREEMPT 2)). [...] We judged the quality of the evidence for the change in number of headache days to be high.

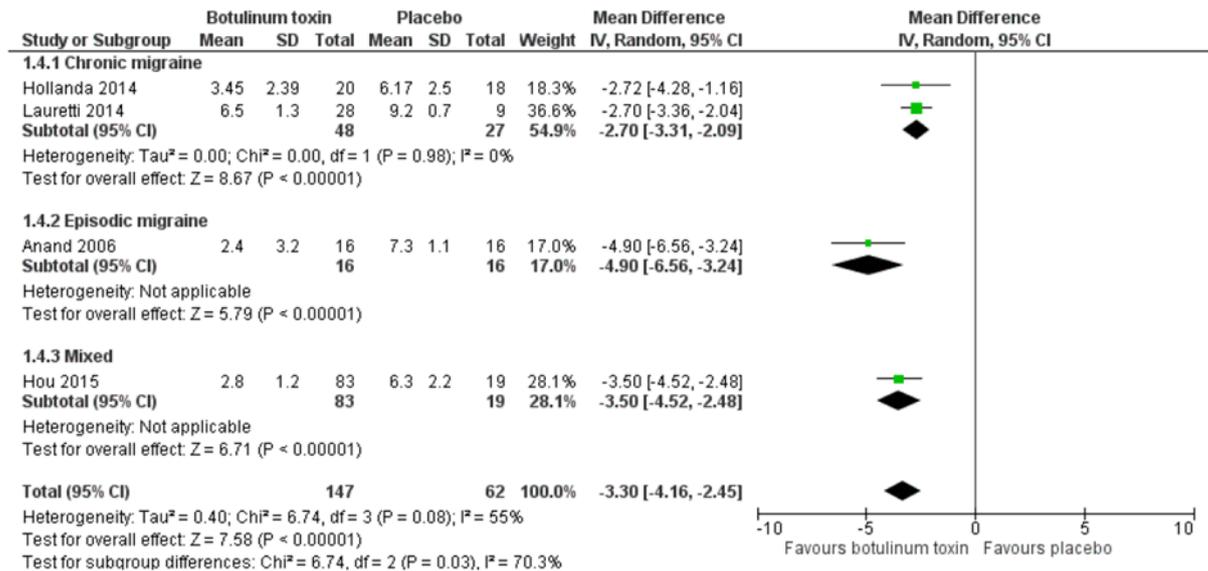
- Number of migraine attacks per month

Data from six trials were available for the analysis of number of migraine attacks per month (Aurora 2007; Aurora 2010 (PREEMPT 1); Chankrachang 2011; Hou 2015; Relja 2007; Saper 2007). There was no statistically significant difference for the number of migraine attacks between botulinum toxin and placebo injections with a pooled estimate of -0.5 attacks (95% CI -1.3 to 0.4, I² = 89%, P = 0.30; Analysis 1.3). This analysis included both chronic and episodic migraineurs, with a total of 2004 participants included. [...]

We judged the quality of the evidence for the change in number of migraine attacks to be low. We downgraded by one level for indirectness, due to our concern that the sensitivity of this outcome measure was too low to detect clinically meaningful difference, and one additional level for publication bias, due to evidence of trials that recorded this outcome but have never been published.

- Headache intensity measures

Figure 5. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.4 Severity of migraine (Visual Analogue Score 0-10)



We judged the quality of the evidence for the change in VAS score to be very low. We downgraded by one level for risk of bias, due to poor reporting of the outcome, which had a large effect on number of participants included in the analysis, and two additional levels for imprecision, as all included trials were all small and new trial evidence would be very likely to change the result.

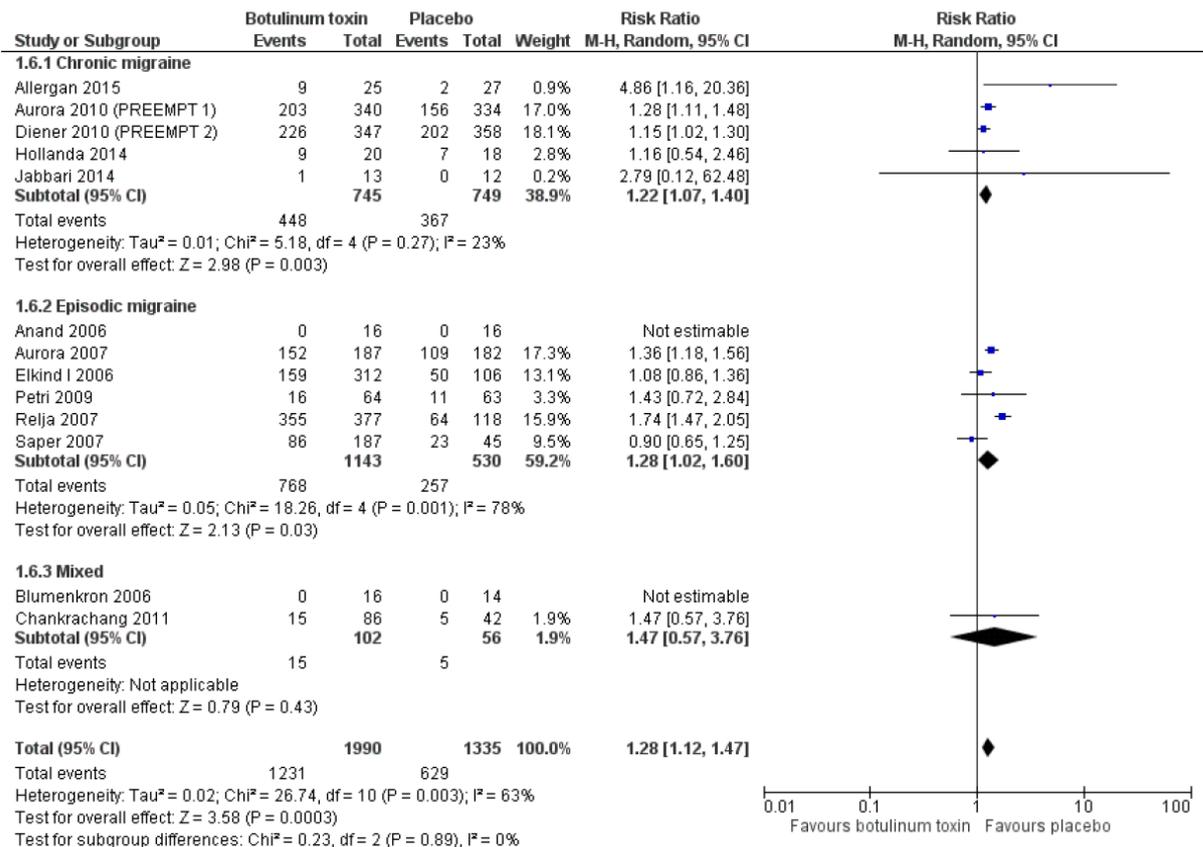
- o Duration of migraine

Only one trial reported duration of migraine in a format we could use in our analysis (Hou 2015). Their results showed an improvement in duration of migraine of -5.1 hours (95% CI -6.2 to -4.0) in favour of botulinum toxin for a mixed population of 66 episodic migraine participants and 36 chronic migraine participants. [...]

We judged the quality of the evidence for this outcome to be very low. We downgraded by two levels due to imprecision as the single included trial was small and new trial evidence would be very likely to change the result; we downgraded by one additional level for risk of bias, due to selective reporting bias which had a large effect on number of participants included in the analysis.

- o Adverse events

Figure 6. Forest plot of comparison 1. Botulinum toxin type A versus placebo, outcome: 1.6 Total adverse events



We judged the quality of the evidence for the total adverse events outcome to be moderate. We downgraded by one level for imprecision, as many of the included trials were small and new trial evidence would be likely to change the result.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Efficacy

Uncertainty remains around the estimate of effect of botulinum toxin on our primary outcome, the number of migraine days experienced per month for people with chronic migraine. The data showed a reduction of 3 days (-3.1, 95% CI -4.7 to -1.4, low-quality evidence) for this outcome measure over and above the placebo effect. This result did not prove to be reliable when tested using sensitivity analysis for effects of small trial bias. We had greater confidence in the more conservative estimate of a 2-day improvement (-2.0, 95% CI -2.8 to -1.1, moderate-quality evidence). This came only from trials at low risk of bias from trial size (Aurora 2010 (PREEMPT 1); Diener 2010 (PREEMPT 2)). All participants included in this analysis had chronic migraine with a high baseline frequency of around 20 days per month. The data showed a large placebo effect on their symptoms of improvement of over 6 days. Just how clinically meaningful this result is remains difficult to determine. It does approach reductions observed in topiramate versus placebo trials of 3.7 (Diener 2007) and 1.5 migraine days per month (Silberstein 2007). Recent trials of the novel anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody treatment option found a reduction of around 2 headache days per month (Giamberardino 2016; Silberstein 2017) and up to 2 migraine days, depending on dose, when compared with placebo (Goadsby 2017). This is in keeping

with previous trials with prophylactic agents. Insufficient data were available to draw conclusions for the episodic migraine population from this outcome measure as we identified only a single trial experimenting with doses well below those recommended by the UK national guidelines (Elkind I 2006). We had hoped to use subgroup analysis to investigate the effect of including people with the additional medication overuse headache diagnosis but we could not carry out this analysis as we did not identify sufficient data to create the subgroups.

Secondary outcome measures were inconsistent in showing a treatment effect. Botulinum toxin was better than placebo in reducing the number of days with any type of headache by two days per month, based on evidence judged to be high-quality. We did not observe any significant difference from placebo for number of migraine attacks per month in those with episodic migraine (low-quality evidence); this may be as a result of variable parameters in this outcome measure, which was generally poorly defined in trial reports. There was a reduction in favour of botulinum treatment of migraine severity on a visual analogue scale of 3 cm on a 10 cm scale (very low-quality evidence), compared with placebo. This difference is in excess of the minimal clinically important difference of between 1.0 cm and 1.4 cm reported for other chronic pain conditions (Hawker 2011). The migraine severity analysis included trials with episodic migraine populations and the effect size was shown to be similar to that seen for chronic migraineurs. There was no significant heterogeneity between the two population subgroups. All trials contributing to the analysis of migraine severity were small and so the quality of this evidence is very low and likely to change with the emergence of new evidence from larger, higher-quality trials. If all trials had used a uniform outcome measure for severity of migraine, we could have included an additional 2298 participants in our analyses for this outcome, giving much greater confidence in the results.

- Safety and tolerability

Data from 23 trials included in this review reported few adverse events as a result of treatment with botulinum toxin. There was an increased risk of adverse events in the botulinum toxin group compared with placebo (moderate-quality evidence), but these events were not serious and were transient.

- Assessment of reporting biases

We considered the use of funnel plots to assess the risk of publication bias but did not carry them out. We made this decision because of the small number of trials included in the individual meta-analyses and the true heterogeneity in the trial design (dose, injection paradigm) and populations studied (migraine subclassifications), which would make it impossible to draw useful conclusions from the plots.

Kommentare zum Review

- Der Vergleich zwischen botulinum toxin und einem aktiven Komparator ist auf Grund geringer quantitativer (n = 1 Studie für den primären Endpunkt) sowie qualitativer Evidenz nicht dargestellt.

3.3 Systematische Reviews

Deng H et al., 2020 [3].

Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis

Siehe auch: Zhao X et al., 2020 [26]. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis

Alasad YW et al., 2020 [1]. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis.

Gklinos P et al., 2020 [9]. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Gao B et al., 2020 [4]. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials.

Xu D et al., 2019 [25]. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials

Ren Z et al., 2019 [19]. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials

Lattanzi S et al., 2019 [15]. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety

Zhu Y et al., 2018 [27]. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis

Hou M et al., 2017 [12]. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis

Zielsetzung

Although a previous meta-analysis has assessed the efficacy and safety of CGRP mAbs for episodic migraine [13], several new high-quality randomized control trials (RCTs) are not included in the published meta-analysis [14–18]. Therefore, we conducted an updated metaanalysis to comprehensively investigate[ed] the efficacy and safety of CGRP mAbs for the preventive treatment of episodic migraine.

Methodik

Population:

- Adults aged ≥ 18 years, regardless of gender or ethnicity
- Subjects diagnosed with episodic migraine according to the International Classification of Headache Disorders III (ICHD-III) for at least 1 year prior to enrollment

Intervention:

- CGRP mAb therapy: Erenumab 70 mg, Erenumab 140 mg, Eptinezumab 1000 mg, Fremanezumab 225 mg, Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 150 mg

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte
 - Changes in the number of monthly migraine days from baseline to endpoint
 - monthly acute migraine-specific medication days.
- Sekundärer Endpunkt
 - 50% reduction from baseline in the mean number of migraine days per month
- Sicherheitsendpunkte
 - proportion of participants who suffered adverse events (AEs).
 - proportions of patients who withdrew from treatment due to AEs and experienced any serious AEs (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), and Web of Science (from inception to 9th, March,2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's tool was used to assess the risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies with data from 4402 unique participants were included.

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study (reference no.)	Year	Study design (NCT No.)	Interventions	Sex (male/female),Age (mean ± SD)	Baseline Migraine-days per month (mean ± SD)	Follow-up
Uwe Reuter [14]	2018	RCT phase3b, NCT03096834	erenumab 140 mg Placebo	24/97,44.6 ± 10.5 22/103,44.2 ± 10.6	9.2 ± 2.6 9.3 ± 2.7	12w
David W Dodick [15]	2017	RCT phase 3, NCT02483585	erenumab 70 mg Placebo	41/245,42 ± 11 44/247,42 ± 12	8.1 ± 2.7 8.4 ± 2.6	12w
Peter J. Goadsby [24]	2017	RCT phase 3, NCT02456740	erenumab 70 mg Placebo	49/268,41.1 ± 11.3 45/274,41.3 ± 11.2	8.3 ± 2.5 8.2 ± 2.5	24w
Hong Sun [25]	2016	RCT phase 2, NCT01952574	erenumab 70 mg Placebo	25/82, 42.6 ± 9.9 28/132,41.4 ± 10.0	8.6 ± 2.5 8.8 ± 2.7	12w
David W Dodick [26]	2014	RCT phase 2, NCT01772524	Eptinezumab 1000 mg Placebo	14/67,38.6 ± 10.8 16/66,39.0 ± 9.6	8.4 ± 2.1 8.8 ± 2.7	12w
David W. Dodick [16]	2018	RCT phase 3, NCT02629861	Fremanezumab 225 mg Placebo	46/244,42.9 ± 12.7 47/247, 41.3 ± 12.0	8.9 ± 2.6 9.1 ± 2.7	12w
Marcelo E Bigal [27]	2015	RCT phase 2b, NCT02025556	Fremanezumab 225 mg Placebo	9/87,40.8 ± 12.4 12/92,42.0 ± 11.6	11.5 ± 1.9 11.5 ± 2.24	12w
Vladimir Skljarevski# [28]	2018	RCT phase 2b, NCT02163993	Galcanezumab 120 mg Placebo	42/231,40.6 ± 11.9 28/109,39.5 ± 12.1	6.7 ± 2.6 6.6 ± 2.7	12w
Vladimir Skljarevski [18]	2017	RCT Phase 3, NCT02614196	galcanezumab 120 mg Placebo	34/197,40.9 ± 11.2 68/393,42.3 ± 11.3	9.07 ± 2.9 9.2 ± 3.0	24w
Virginia L. Stauffer [17]	2018	RCT phase 3, NCT02614183	galcanezumab 120 mg Placebo	32/181,40.9 ± 11.9 71/362,41.3 ± 11.4	9.2 ± 3.1 9.1 ± 3.0	24w
David W Dodick [29]	2014	RCT phase 2, NCT01625988	galcanezumab 150 mg Placebo	19/88,40.9 ± 11.4 14/96,41.9 ± 11.7	6.7 ± 2.4 7.0 ± 2.5	12w

RCT Randomized controlled trial, SD Standard deviation. #The specific information can only be achieved in the total CGRP monoclonal antibodies treatment group

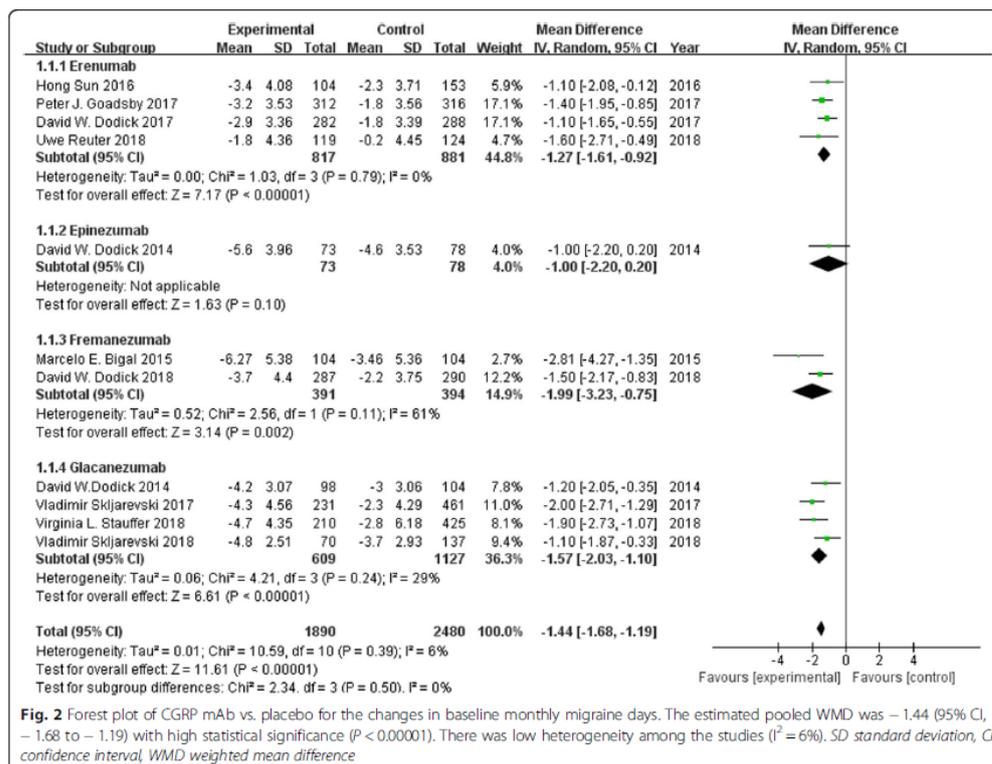
Qualität der Studien:

Table 2 Assessment on the methodological strategies of the included studies

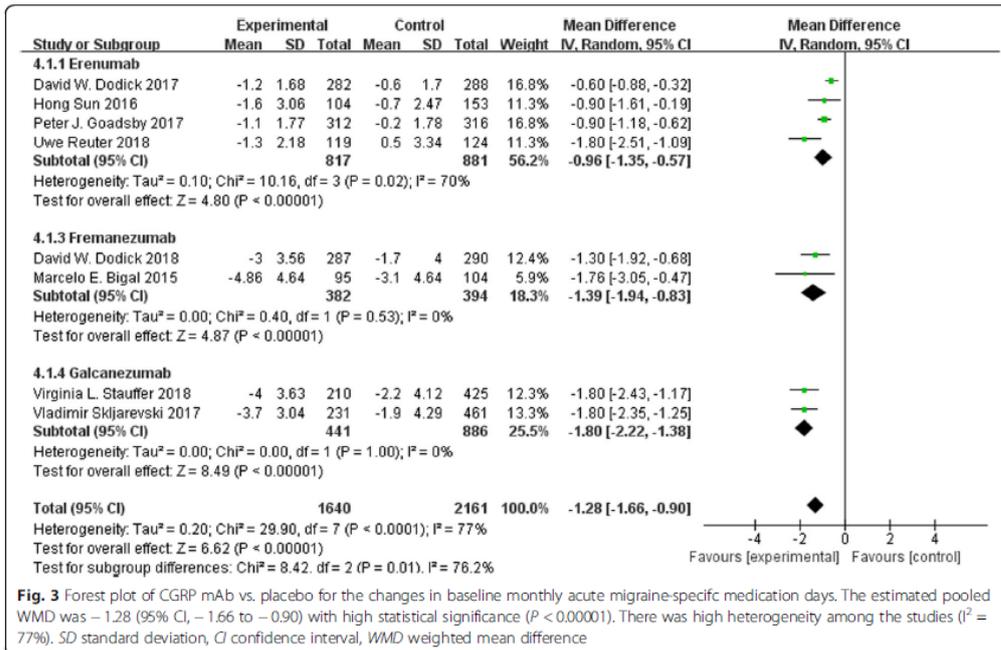
Trial ID	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Uwe Reuter 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Peter J. Goadsby 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Hong Sun 2016	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W. Dodick 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Marcelo E Bigal 2015	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Vladimir Skljarevski 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Vladimir Skljarevski 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Virginia L. Stauffer 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
David W Dodick 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk

Studienergebnisse:

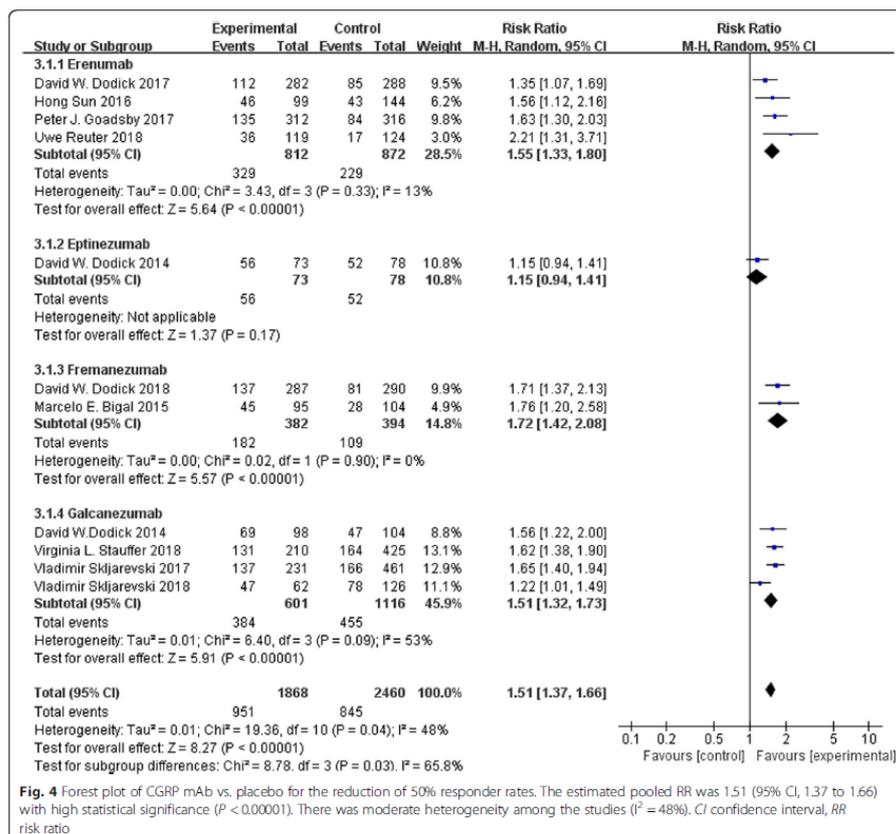
- Monthly migraine days



- Monthly acute migraine-specific medication days



- ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine days



- AEs

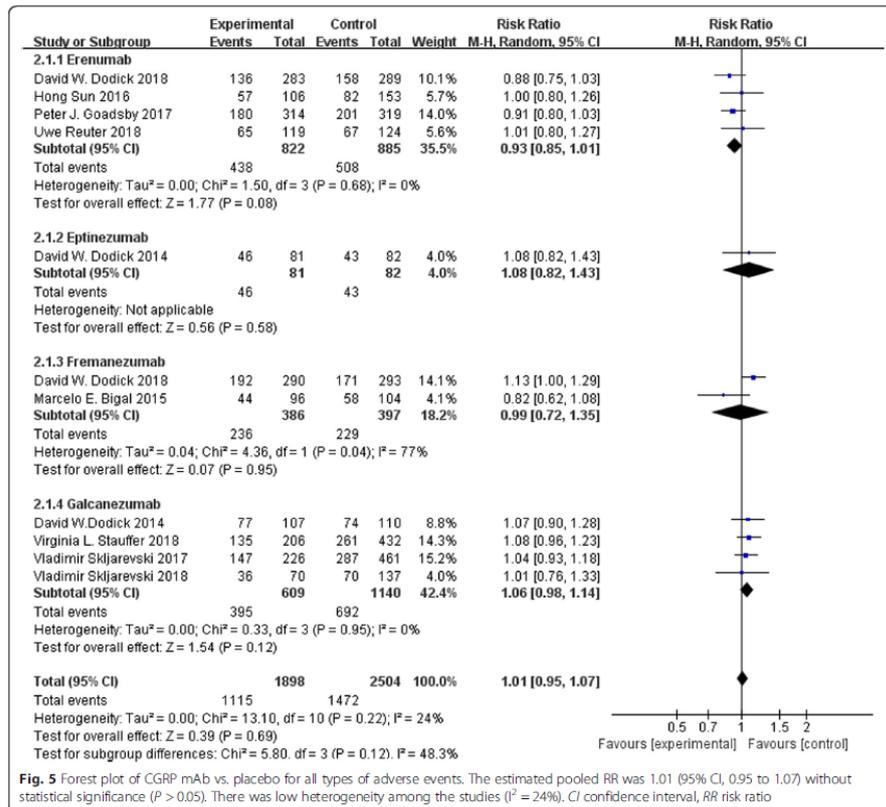


Table 3 Summary of adverse events among the included RCTs

	CGRP mAb(n/N)	Placebo(n/N)	I ²	odds ratio [95% CI]	p value
Withdrawal due to AEs	38/1898	35/2504	0%	1.46[0.90,2.37]	0.12
Specific AEs					
any serious events	1115/1898	1472/2504	25%	1.02[0.90,1.15]	0.79
dizziness	29/835	31/1313	0%	1.47[0.87,2.49]	0.15
fatigue	36/1515	39/1825	0%	1.15[0.72,1.83]	0.55
influenza	26/1231	41/1758	5%	0.87[0.53,1.45]	0.6
injection site pain	167/1501	148/1837	35%	1.44[1.13,1.84]	0.004
migraine	12/1086	17/1379	11%	0.83[0.41,1.71]	0.62
nasopharyngitis	115/1817	163/2422	1%	0.96[0.75,1.24]	0.78
nausea	34/1553	61/1919	0%	0.68[0.45,1.05]	0.08
upper respiratory tract infection	117/1692	123/2072	0%	1.25[0.96,1.63]	0.1
urinary tract infection	22/1270	33/1519	0%	0.91[0.53,1.56]	0.73

Anmerkung/Fazit der Autoren

[...] we found that CGRP mAbs could reduce the numbers of monthly migraine days and acute migraine-specific medication days, as well as improve the 50% responder rate, as compared to placebo group. TSA was used to adjust random errors and calculate the sample size needed, and it was found that the evidence in our meta-analysis was reliable and conclusive. In addition, CGRP-binding mAbs were well tolerated among episodic migraineurs, as the incidence of AEs and treatment withdrawal rates were relatively similar between CGRP mAbs and placebo groups. Moreover, only injection-site pain was significantly different between CGRP mAbs and placebo groups. We speculated that it could be related to the subcutaneous delivery route of CGRP mAb administration. The outcomes of subgroup analysis revealed that erenumab,

fremanezumab and galcanezumab exhibited similar efficacy and safety in patients with episodic migraine.

Nevertheless, there are several limitations that need to be addressed. Firstly, different dosages of the same mAb were encompassed in the subgroup analysis, which might increase the between-study heterogeneity. For example, all the included studies for applied 70 mg of erenumab per month, with an exception of 140 mg per month in one RCT. Secondly, not all the outcome measures were from the same time point among the different trials. Most of the double-blind, placebo controlled trials lasted for 12 weeks, except for three studies with 24 weeks [17, 18, 24]. For the STRIVE trial, despite that the primary end point was the change in the mean number of monthly migraine days from baseline to months 4–6 [24], we extracted the supplemental data starting from the third month (i.e. 9–12 weeks) in order to enhance comparability. Moreover, since the original data were unretrievable, we could only extracted the outcome values at month 6 for two studies [17, 18]. Thirdly, different inclusion criteria could bias the results. For instance, the LIBERTY study included eligible participants who had previously been treated unsuccessfully (in terms of efficacy or tolerability, or both) with 2–4 conventional preventive therapies [14]. However, in the STRIVE trial, patients were excluded if they had no therapeutic response to more than two classes migraine preventive therapy [24].

Kommentare zum Review

- Alle im vorliegenden SR diskutierten Studien (n = 11) wurden auch in das SR von Huang et al, 2019 [9] eingeschlossen. Das vorliegende SR ist dennoch dargestellt, da Unterschiede bezüglich der diskutieren Endpunkte in den beiden SRs vorliegen.
- Die Risk of Bias-Assessments von Huang I et al., 2019 [9] und Deng H et al., 2020 [2] unterscheiden sich. Huang I et al., 2019 [9] beurteilen ein hohes (1) bzw. unklares (2) Risiko für Bias bezüglich der Domäne „blinding of outcome assessment“ in der Studie (1) NCT01952574 (Hong Sun et al., 2016) bzw. (2) NCT02614183 (Stauffer et al, 2018) während Deng H et al., 2020 [2] zu beiden Studien die Domäne „Blinding“ mit einem niedrigen Risiko für Bias bewerten. Zudem bewerten Huang I et al., 2019 [9] alle Studien mit einem hohen Biasrisiko bezüglich der Domäne „Other bias“, während Deng H et al., 2020 [2] ein unklares Risiko bezüglich „Other sources of bias“ einschätzen. Diese Unterschiede könnten auf die Nutzung verschiedener Biasbewertungsweisen und damit einhergehenden Domänendefinitionen zurückgehen.

Huang I et al., 2019 [13].

Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Siehe auch: „Siehe auch“-Verweise bei Deng H et al, 2020 [3] innerhalb der ES.

Zielsetzung

We aimed to evaluate the response rate of migraines by using anti-calcitonin gene-related peptide (anti-CGRP) for patients with migraines.

Methodik

Population:

- patients with migraine from Argentina, Canada, Europe, Israel, Korea, Mexico, Russia, Taiwan, Turkey, and the USA between July 2012 and October 2017.

Intervention:

- anti-CGRP: Eptinezumab, Erenumab, Frenametzumab, Galcanezumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Response rate 50% (First month, Second month, Third month, From baseline to week 12)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, and [...] Cochrane Library (including Cochrane CENTERL), Embase, and Web of Science. The final search was completed on 29 March 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Qualitative synthesis: 16 RCTs (n = 9439)
- Quantitative synthesis: 13 RCTs

Charakteristika der Population:

Study	Episodic / Chronic	Aura	Intervention period	Follow-up
NCT01772524	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02456740	Episodic	Non-specific	28 weeks	12 weeks
NCT01952574	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02066415	Chronic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02483585	Episodic	Without + with aura	40 weeks	12 weeks
NCT03096834	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02629861	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02621931	Chronic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT02021773	Chronic	Without + with aura	12 weeks	4 weeks
NCT02025556	Episodic	Without + with aura	12 weeks	4 weeks
NCT02614183	Episodic	Non-specific	26 weeks	18 weeks
NCT02163993	Episodic	Non-specific	12 weeks	12 weeks
NCT01625988	Episodic	Without + with aura	12 weeks	12 weeks
NCT02614196	Episodic	Non-specific	26 weeks	18 weeks
NCT02614261	Chronic	Without + with aura	52 weeks	18 weeks
NCT02614287	Episodic and chronic	Without + with aura	52 weeks	18 weeks

These trials gave anti-CGRP for at least 12 weeks, and the longest treatment duration was 52 weeks. The trials completed a follow-up of at least four weeks, and the longest follow-up duration was four months. Eleven trials focused on episodic migraine, and four trials investigated chronic migraine. The other one recruited both populations of episodic migraine and chronic migraine. These trials did not set criteria for aura (Table S1). The age of patients ranged from 18 to 70 years old. Most of the patients were females (n = 7992; 84.67%), and there were only 1447 males (15.33%). Most trials in this systematic review and meta-analysis presented a low selection bias, performance bias, attrition bias, and reporting bias (Table S2).

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials.

Trial	Area	Recruitment Duration	Medication	Patients (n)	Age	Male/Female
NCT01772524 [39]	USA	Jan. 28, 2013 ~ Dec. 23, 2013	Eptinezumab 1000 mg/placebo	163	18-55	30/133
NCT02456740 [40,57]	Canada, Europe, Turkey, USA	Jul. 2015 ~ Sep. 5, 2016	Erenumab 70 mg/140 mg/placebo	955	18-65	141/814
NCT01952574 [41,44]	Canada, Europe, USA	Aug. 6, 2013 ~ June 30, 2014	Erenumab 7 mg/21 mg/70 mg/placebo	483	18-60	94/389
NCT02066415 [42,43,57]	Canada, Europe, USA	Apr. 3, 2014 ~ Dec. 4, 2015	Erenumab 70 mg/140 mg/placebo	667	18-65	115/552
NCT02483585 [45]	Canada, Europe, USA	Jul. 2015 ~ Jul. 2016	Erenumab 70 mg/placebo	577	18-65	85/492
NCT03096834 [58]	Australia, Europe	Mar. 20, 2017 ~ Oct. 27, 2017	Erenumab 140 mg/placebo	246	18-65	46/200
NCT02629861 [46]	Canada, Europe, Russia, USA	Mar. 23, 2016 ~ Apr. 10, 2017	Fremanezumab 225 mg monthly/ 3-225 mg single higher dose/placebo	875	18-70	133/742
NCT02621931 [47]	USA	Mar. 2016 ~ Jan. 2017	Fremanezumab 675 mg + 2-225 mg/ 675 mg + 2-placebo/placebo	1130	18-70	139/991
NCT02021773 [48-51]	USA	Jan. 2014 ~ Dec. 2014	Fremanezumab 900 mg/675-225 mg/placebo	263	18-65	37/226
NCT02025556 [59]	USA	Jan. 2014 ~ Jan. 2015	Fremanezumab 675 mg/225 mg/placebo	297	18-65	36/261
NCT02614183 [52,60,61]	Canada, USA	Jan. 11, 2016 ~ Mar. 22, 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	858	18-65	140/818
NCT02163993 [53,56,64]	USA	July 7, 2014 ~ Aug. 19, 2015	Galcanezumab 5 mg/50 mg/120 mg/300 mg/placebo	410	18-65	70/340
NCT01625988 [55]	USA	July 31, 2012 ~ Sep. 18, 2013	Galcanezumab 150 mg/placebo	217	18-65	33/184
NCT02614196 [54,60,61]	Argentina, Europe, Israel, Korea, Mexico, Taiwan, USA	Jan. 2016 ~ Mar. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	915	18-65	134/781
NCT02614261 [61,62]	Argentina, Canada, Europe, Israel, Mexico, Taiwan, USA	Jan. 2016 ~ Mar. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	1113	18-65	167/946
NCT02614287 [63]	Canada, Europe, USA	Dec. 2015 ~ Sep. 2017	Galcanezumab 120 mg/240 mg/placebo	270	18-65	47/223

Qualität der Studien:

Study	1	2	3	4	5	6	7
NCT01772524	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02456740	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT01952574	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02066415	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02483585	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT03096834	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02629861	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02621931	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02021773	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02025556	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614183	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
NCT02163993	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT01625988	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614196	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614261	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
NCT02614287	Unclear	High risk	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	High risk

1 sequence generation; 2 allocation concealment; 3 blinding of participants and personnel; 4 blinding of outcome assessment; 5 incomplete outcome data; 6 selective reporting; 7 other bias.

Studienergebnisse:

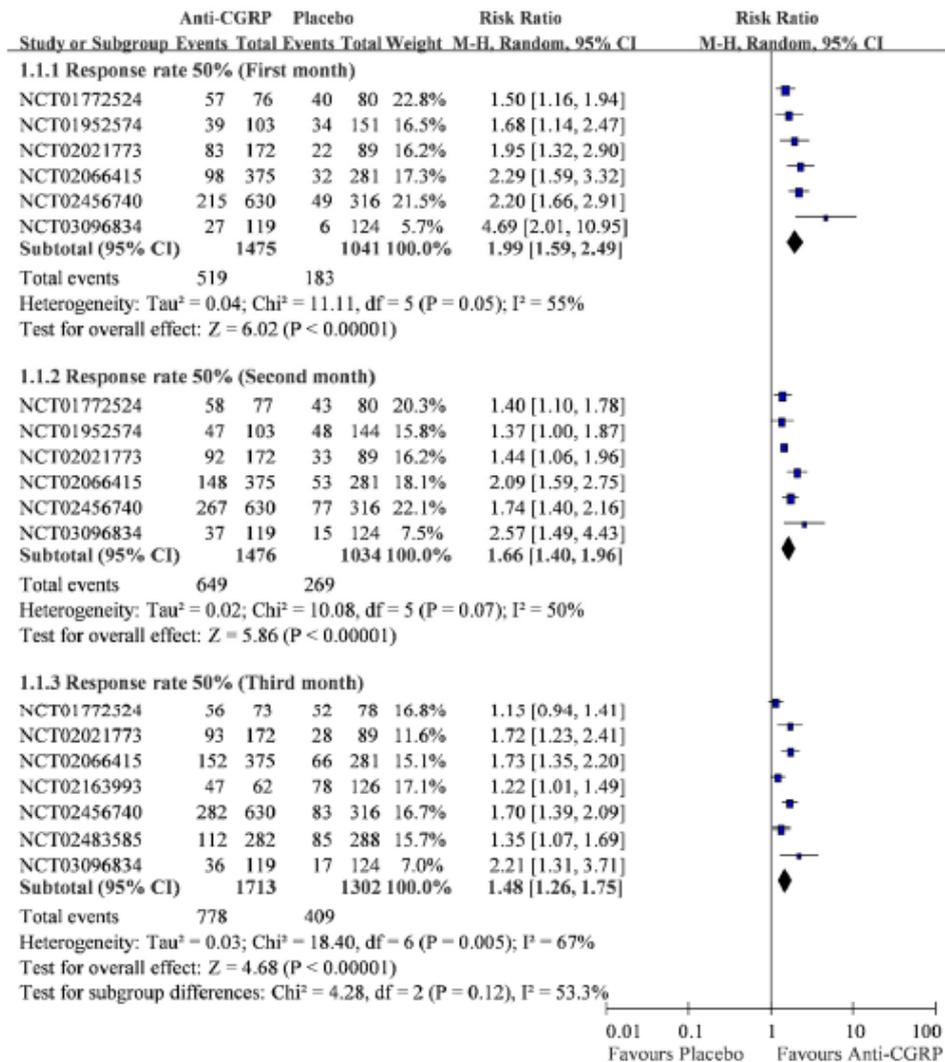


Figure 2. The 50% reduction rate of anti-CGRP and placebo.

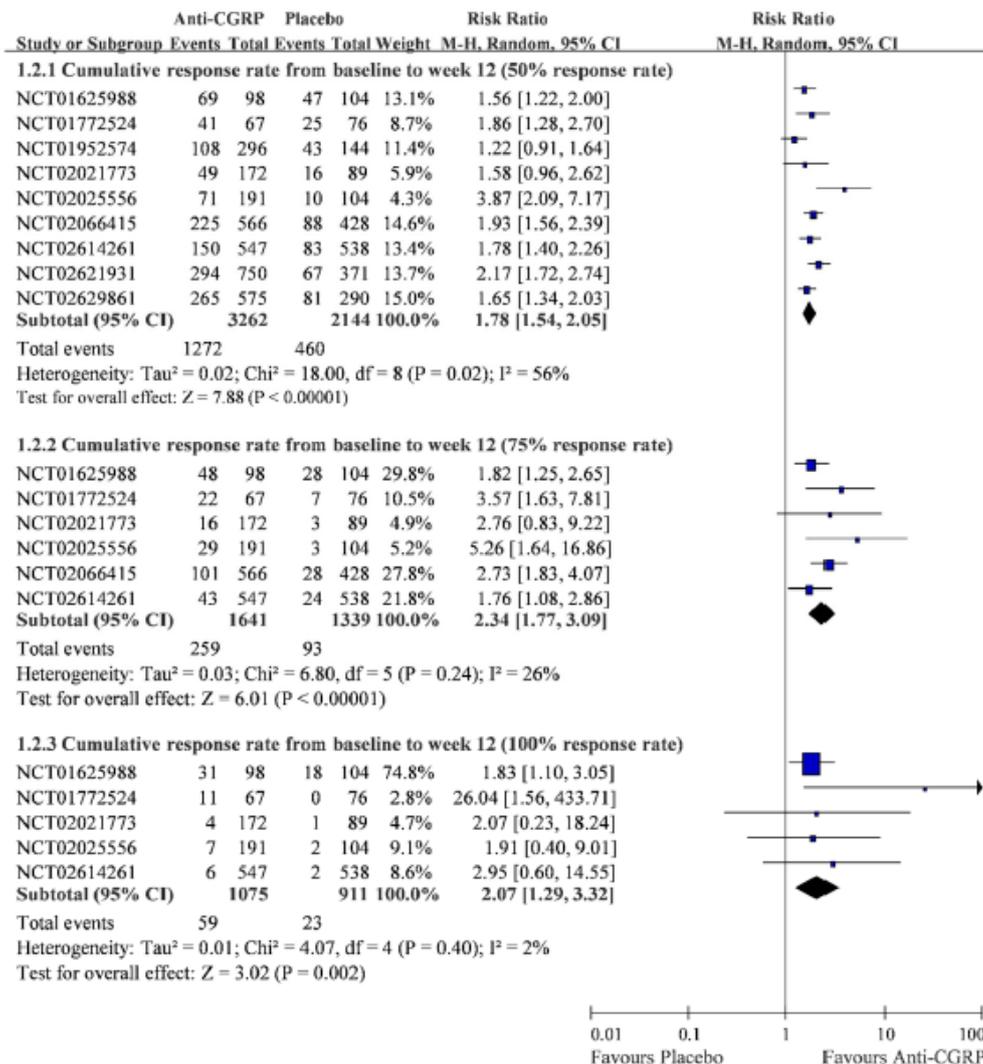


Figure 3. Cumulative response rate from the initial to the 12th month between anti-CGRP and placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we synthesized 16 trials. Our data showed that, as compared with placebo, treatment with anti-CGRP medications was associated with a significant progressive decrease of the response rate of migraine days during the three-month period. Though the heterogeneity is low in the overall three-month analysis data, the I-square is quite high (51.4%), reflecting the differences between months and types of anti-CGRP medications. According to the Figure 2, the efficacy of medications decreased through time, showing a slightly descending trend. Moreover, there was an individual difference in each four types of the anti-CGRP medications. Among them, Frenametzumab had the least efficacy. In other words, anti-CGRP medications showed effective results in treating migraine, but the efficacy may be dependent on the time and types of medications used.

First, this meta-analysis cannot distinguish the effects from different dosages because the dosages among different types of anti-CGRP treatments cannot be converted easily. Dosage effects was also a limitation in the previous syntheses. Therefore, further studies should investigate dosage effects among different type of anti-CGRP treatments. Secondly, this meta-analysis did not synthesize the monthly migraine days, reduction of migraine days, monthly

headache days, or reduction of headache days. This limitation may result in a lack of intuitive information (mean difference), but using the response rate can keep results unaffected by an extreme value. Moreover, response rates presenting the percentage of reduction in migraine days could be an index of the improvement. Thirdly, few evidences reported a 75% or 100% response rate each month. Thus, this meta-analysis cannot give a clear picture about how the anti-CGRP reaches a 75% or 100% response rate of migraine monthly. However, this study still proved an overview showing that the anti-CGRP is a highly effective treatment for migraine according to the cumulative 75% and 100% response rate.

Kommentare zum Review

- Folgende Studien (n = 11) wurden auch in das SR von Deng H et al, 2020 [2] eingeschlossen:
 - NCT01625988 (Dodick et al., 2014a)
 - NCT01772524 (Dodick et al., 2014b)
 - NCT01952574 (Sun et al., 2016)
 - NCT02025556 (Bigal et al., 2015)
 - NCT02163993 (Skljarevski et al., 2017)
 - NCT02456740 (Goadsby et al., 2017)
 - NCT02483585 (Dodick et al., 2017)
 - NCT02614183 (Stauffer et al., 2018)
 - NCT02614196 (Skljarevski et al., 2018)
 - NCT02629861 (Dodick et al., 2018)
 - NCT03096834 (Reuter et al., 2018)
- Siehe das Kommentar (zum Review) bezüglich unterschiedlicher Risk of Bias-Assessments zur Darstellung von Deng H et al, 2020 [2] innerhalb der Evidenzsynopse.

Stubberud A et al., 2019 [24].

Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis

Zielsetzung

The primary aims of this meta-analysis are: (1) to retrieve and describe the scientific quality of randomized controlled trials (RCTs) investigating flunarizine as migraine prophylaxis; and (2) to assess the pooled evidence of effectiveness, tolerability, and safety in these trials.

Methodik

Population:

- Included studies were not required to have strictly applied the International Headache Society diagnostic criteria [24, 25] as long as the migraine diagnoses were based on their list of distinctive features, such as nausea/vomiting, severe pain, pulsating pain, unilaterality, photophobia/phonophobia, or aura. Trials combining migraine and other headache types were excluded.

Intervention:

- flunarizine

Komparator:

- placebo or other pharmacological and nonpharmacological treatments with proven efficacy

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt
 - mean reduction in migraine frequency
- Sekundäre Endpunkte
 - proportion of responders
 - ($\geq 50\%$ reduction in migraine frequency)
 - intensity and duration of migraine headache
 - doses of acute medication
 - disability
 - quality of life
 - AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and CENTRAL. database search updated to November 13, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 25

Charakteristika der Population:

Author(s)	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Allais et al. ²	Prospective, open RCT.	Migraine without aura diagnosis according to IHS criteria. 160 participants; 150 completers; mean age 37.8 years; 160 females.	Flunarizine 10 mg/day vs acupuncture.	1, 3, 5, and 8.
Bordini et al. ⁸	Prospective, double-blind RCT.	Migraine diagnosis according to IHS criteria. 45 participants; 38 completers; mean age 31.2 years; 41 females and 4 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 60 mg/day vs flunarizine + propranolol 10 mg/day + 60 mg/day.	1 and 8.
Cerbo et al. ¹⁰	Prospective, double-blind RCT.	Characteristic migraine symptoms. 30 participants; 27 completers; age range 23 to 54 years; 14 females and 16 males.	Flunarizine 15 mg/day vs pizotifen 1.5 mg/day.	8.
Diamond and Freitag ¹³	Prospective, double-blind RCT.	Two-year migraine history. 143 participants; 101 completers; mean age 35 years; 75 females and 26 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1.
Diener et al. ¹⁵	Prospective, double-blind RCT.	Inclusion criteria: migraine as defined by IHS. 810 participants; 783 included in intention to treat analysis; median age 37 years; 658 females and 150 males.	Flunarizine 5 mg/day vs flunarizine 10 mg/day vs propranolol 160 mg/day.	1, 2, 4, 5, and 8.
Frenken and Nuijten ²⁰	Prospective, double-blind RCT.	Common or classic migraine as defined by IHS. 35 participants; 35 completers; age range 20 to 51 years; 29 females and 6 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1, 2, and 8.
Gawel et al. ²²	Prospective, double-blind RCT.	Migraine headache as defined by the World Federation of Neurology Research Group. 94 participants; 89 completers; mean age 35.7 years; 85 females and 9 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 160 mg/day.	1, 3, 4, and 8.
Louis ²⁶	Prospective, double-blind RCT.	Classic or common migraine with throbbing or pulsating attacks. 58 participants; 58 completers; mean age 29 years; 29 females and 29 males.	Flunarizine 10 mg/day vs placebo.	1, 2, and 8.
Louis and Spierings ³⁶	Prospective, double-blind RCT.	Classic or common migraine diagnosed according to IHS criteria. 75 participants; 72 completers; mean age 37 years; 40 females and 32 males.	Flunarizine 10 mg/day vs pizotifen 2 to 3 mg/day.	1 and 8.
Ludin ³⁷	Prospective, double-blind RCT.	Headache attacks with characteristic features of migraine. 71 participants; 48 completers; mean age 34.3 years; 51 females and 20 males.	Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day.	1, 2, 3, 4, 5, and 8.
Luo et al. ³⁸	Prospective, open RCT.	Migraine diagnosis according to IHS criteria. 150 participants; 126 completers; mean age 43 years; 90 females and 36 males.	Flunarizine 5 mg/day vs topiramate 25 to 100 mg/day vs flunarizine + topiramate 5 mg/day + 25 to 100 mg/day.	1 and 8.
Lutschg and Vassella ³⁹	Prospective, double-blind RCT.	Children with classic or common migraine with characteristic migraine symptoms. 33 participants; 32 completers; mean age 10.5 years; 17 females and 16 males.	Flunarizine 5 to 10 mg/day vs propranolol 30 to 120 mg/day.	1 and 8.



Table 1 (continued)

Mentenopoulos et al. ⁴²	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 30 participants; 15 completers; median age 44 years; 16 females and 4 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo 2 and 8.
Mitsikostas and Polychronidis ⁴³	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 44 participants; 41 completers; mean age 36.1 years; 31 females and 13 males. Flunarizine 10 mg/day vs sodium valproate 1000 mg/day. 2 and 8.
Pini et al. ⁴⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Diagnosis of classic or common migraine. 20 participants; 29 completers; mean age 39.5 years; 24 females and 5 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo. 1.
Rasool et al. ⁴⁷	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 35 participants; 32 completers; median age 38 years; 25 females and 10 males. Flunarizine 10 mg/day vs pizotifen 2.19 mg/day. 1 and 8.
Shimell et al. ⁵¹	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 58 participants; 49 completers; mean 34.5 years; 40 females and 17 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 180 mg/day. 1 and 8.
Sorge and Marano ⁵³	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Children with migraine diagnosed according to the Valquist criteria. 48 participants; 42 completers; mean age 10.6 years; 27 females and 21 males. Flunarizine 5 mg/day vs placebo. 1, 4, and 8.
Sorge et al. ⁵⁴	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind cross-over trial. Children with migraine diagnosed according to the Valquist criteria. 70 participants; 63 completers; mean age 10.6 years; 36 females and 34 males. Flunarizine 5 mg/day vs placebo. 1, 4, and 8.
Soyka and Oestreich ⁵⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Classic or common migraine with characteristic features. 87 participants; 69 completers; mean age 42.5 years; 51 females and 18 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1, 4, and 8.
Soyka and Oestreich ⁵⁶	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Classic or common migraine with characteristic features. 434 participants; 336 completers; mean age 42 years; 265 females and 61 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1, 4, and 8.
Sørensen et al. ⁵⁸	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind cross-over trial. Migraine diagnosis according to IHS criteria, modified by Olesen et al. 29 participants; 27 completers; median age 40 years; 23 females and 6 males. Flunarizine 10 mg/day vs placebo. 1.
Sørensen ⁵²	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, double-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 149 participants; 127 completers; median age 42 years; 118 females and 31 males. Flunarizine 10 mg/day vs propranolol 120 mg/day. 1 and 8.
Vijayalakshmi et al. ⁶⁵	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective, open RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 60 participants. Flunarizine 20 mg/day vs acupuncture. 6.
Wang et al. ⁶⁶	Methods Participants Interventions Outcomes	Prospective single-blind RCT. Migraine diagnosis according to IHS criteria. 140 participants; 120 completers; mean age 39.5 years; 119 females and 21 males. Flunarizine 10 mg/day vs acupuncture. 1, 3, 5, 6, and 8.

1 – migraine frequency; 2 – responders to treatment; 3 – migraine intensity; 4 – headache duration; 5 – drug consumption; 6 – quality of life; 7 – disability; 8 – adverse events.
IHS, International Headache Society; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allais 2002	+	?	-	+	?	-	-
Bordini 1997	?	?	?	?	-	-	+
Cerbo 1985	?	?	?	?	?	-	+
Diamond 1993	?	?	?	?	-	-	-
Diener 2002	+	+	?	?	+	-	+
Frenken 1984	?	?	?	?	+	-	+
Gawel 1992	?	?	?	?	-	-	+
Louis 1981	?	?	?	?	+	-	+
Louis 1982	?	?	?	?	?	-	+
Ludin 1989	?	?	-	+	+	-	+
Luo 2012	?	?	-	?	-	-	+
Lutschg 1990	?	?	?	?	+	-	+
Mendenopoulos 1985	+	?	?	?	-	-	+
Mitsikostas 1997	?	?	-	-	?	-	+
Pini 1985	?	?	?	?	+	-	+
Rascol 1986	+	?	?	?	-	-	+
Shimell 1990	?	?	?	?	+	-	+
Sorge 1985	?	?	-	?	-	-	+
Sorge 1988	?	?	+	?	-	-	+
Soyka 1987a	?	?	?	?	-	-	+
Soyka 1987b	?	?	?	?	-	-	+
Sørensen 1986	?	?	?	?	?	-	+
Sørensen 1991	?	?	+	?	+	-	+
Vijayalakshmi 2014	+	?	-	?	+	+	+
Wang 2011	+	+	+	+	+	-	+

Figure 2. Distribution of risk of bias assessments, presented as percentages across all included studies.

Studienergebnisse:

- 3.4.1. Flunarizine vs placebo

Flunarizine was superior to placebo in reducing migraine frequency after 3 months of active treatment (MD -0.44; 95% CI -0.61 to -0.26; Fig. 4) in the pooled analysis of 5 studies (249 participants [13, 20, 35, 45, 58]). A sensitivity analysis ignoring trials with imputed data [20, 58] produced a similar estimate (MD -0.43; 95% CI -0.60 to -0.25). Flunarizine also showed higher responder proportion than placebo (OR 8.86; 95% CI 3.57-22.0; Fig. 5) in the pooled analysis of 3 studies (113 participants [20, 35, 42]). The number needed to treat to benefit was 3 (95% CI 2-4), based on an assumed control risk of 0.28 calculated from the baseline migraine frequency of the control groups.

- 3.4.2. Flunarizine direct dose comparisons

A single study (524 participants [15]) comparing 5-mg vs 10-mg doses of flunarizine revealed no difference in effect on headache frequency after 4 months of active treatment (MD 0.20; 95% CI 0.08 to 0.48).

- 3.4.3. Flunarizine vs propranolol

No difference between 10-mg flunarizine and all doses of propranolol (60-160 mg) was observed after 4 months of active treatment (MD -0.08; 95% CI -0.34 to 0.18; Fig. 6) in the pooled analysis of 7 studies (1151 participants [8, 15, 22, 37, 51, 55, 56]). A sensitivity analysis ignoring trials with imputed data [8, 22, 51] showed a similar result (MD -0.07; 95% CI -0.33 to 0.20). Figure 6 shows the effect estimates for different doses of propranolol. A pooled analysis of 2 trials comparing responders to treatment (581 participants [15, 37]) revealed no difference between the 2 drugs (OR 1.19; 95% CI 0.86-1.64). Using an assumed control risk from the control groups in the included studies, at 0.19, the number needed to treat to benefit in favor of flunarizine was 36 (CI not defined). For secondary outcomes in flunarizine vs propranolol trials, 2 studies (135 participants [22, 37]) showed no difference in intensity of migraine attacks after 4 months of treatment (MD 0.22; 95% CI -0.12 to 0.57); 5 studies (1063 participants [15, 22, 37, 55, 56]) showed no difference in headache duration after 4 months of treatment (MD 0.60; 95% CI -1.48 to 2.69); and 2 studies (583 participants [15, 37]) demonstrated no difference in use of abortive drugs between the groups (SMD 0.07; 95% CI -0.09 to 0.23).

- 3.4.5. Flunarizine vs drugs other than propranolol or pizotifen

A single trial (127 participants [52]) comparing flunarizine with metoprolol found no difference in migraine frequency after 3 months of treatment (MD -0.10; 95% CI -0.21 to 0.01). One study (41 participants [43]) comparing flunarizine with sodium valproate found no difference between the drugs (OR 1.07; 95% CI 0.28-4.12). A third parallel design and open trial (83 participants [38]) compared flunarizine with topiramate. At 3 months, no significant difference was found between the 2 treatments with respect to migraine frequency (MD -0.30; 95% CI -0.97 to 0.37).

- 3.4.8. Safety and tolerability

Adverse events were reported in 3 of 6 placebo-controlled trials. Flunarizine users did not have higher risk of experiencing any one or more AEs, compared with placebo (RD 0.04; 95% CI -0.08 to 0.17; Fig. 7) in the pooled analyses of these trials. [20, 35, 42] The following mild-to-moderate AEs were reported in the placebo-controlled trials: Weight gain (NNTH 6; CI not defined); daytime sedation (NNTH 8; 95% CI 4-50); stomach complaints (NNTH not defined); and dry mouth (NNTH not defined). No serious AEs were reported in any of the placebo-controlled trials and only one flunarizine-treated participant withdrew due to AEs. [58] The single study [15] comparing doses of flunarizine found that 88 of 263 (33.5%) participants in the 5-mg group experienced one or more AEs, whereas 88 of 275 (32%) participants in the 10-mg group experienced one or more AEs. None of the trials comparing flunarizine with active treatment reported any serious AEs. Six studies (1133 participants [8, 15, 22, 51, 55, 56]) of flunarizine vs

propranolol found no difference in the occurrence of any AEs (RD -0.04; 95% CI 2 0.09 to 0.02). Figure 8 gives a summary of the frequency of AEs reported in more than one of the flunarizine vs propranolol trials. Two combined AE categories were created, the first including synonyms for sedation and somnolence, and the second including synonyms for fatigue and asthenia. The flunarizine vs pizotifen trials had insufficient reporting of AEs to allow for metaanalysis. Finally, 2 trials of flunarizine vs acupuncture (270 participants [2, 66]) found a higher proportion of AEs among flunarizine users (RD 0.15; 95% CI 0.07-0.23). Depression was only reported in 3 of 25 studies [2, 15, 52] - in total 2.9% (20/683) of the flunarizine users. In one of these studies, a flunarizine vs propranolol trial, [15] 7/263 of 5-mg dose flunarizine users and 2/275 of 10-mg flunarizine users experienced depression. Extrapyramidal symptoms were reported in 1 of 25 studies [52] - among 2.7% (2/74) of the flunarizine users during the run-in phase. No extrapyramidal symptoms were observed during or after flunarizine treatment in any of the included studies. The reported data on AEs in the 2 placebo-controlled trials of flunarizine in children were insufficient for meta-analysis. One of these (48 participants [53]) reported that 3 of 24 participants discontinued due to AEs, whereas the other study (70 participants [54]) reported weight gain in 14 and drowsiness in 6 of all analyzed participants.

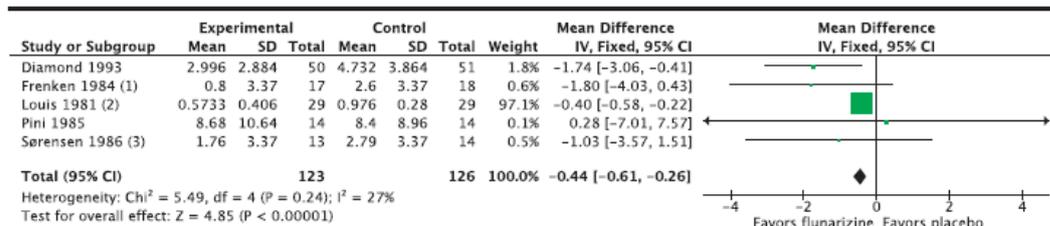


Figure 4. Forest plot of flunarizine vs placebo for migraine frequency. 95% CI, 95% confidence interval; (1), SDs imputed; (2), SD calculated from individual patient data; (3), point estimates extracted from figures; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

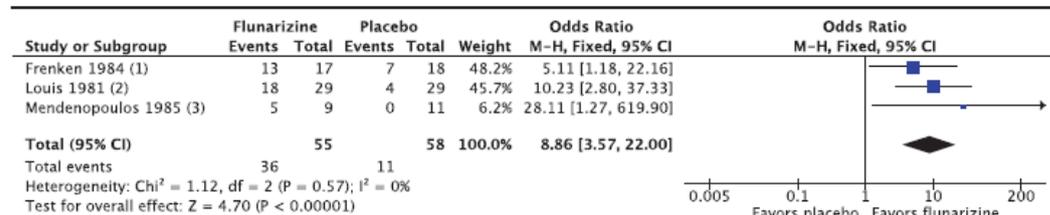


Figure 5. Forest plot of flunarizine vs placebo for responders to treatment (≥50% reduction in migraine frequency). 95% CI, 95% confidence interval; (1), data extracted from figures; (2), data extracted from figures; (3), data extracted from figures; M-H, Mantel-Haenszel.

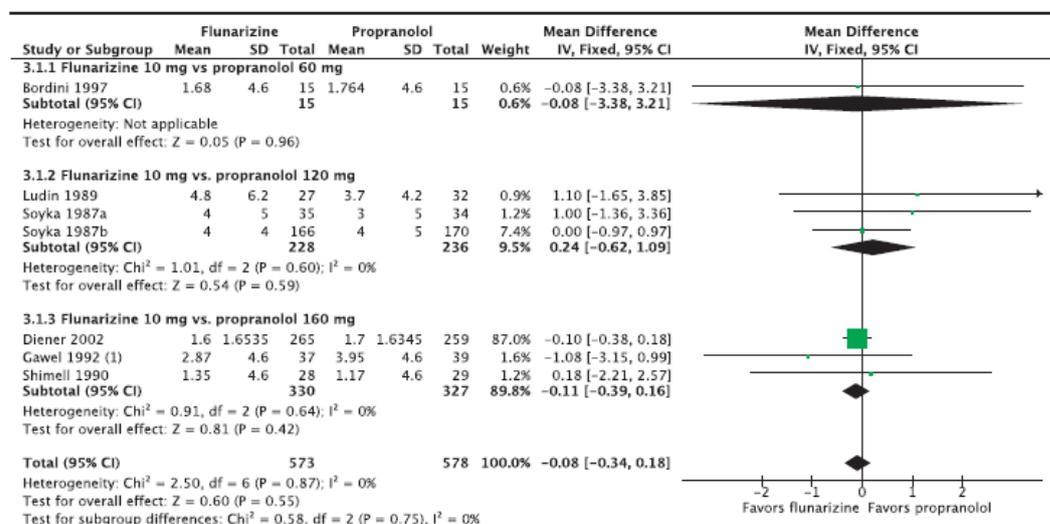


Figure 6. Forest plot of flunarizine vs propranolol for migraine frequency. 95% CI, 95% confidence interval; (1), data extracted from figures; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

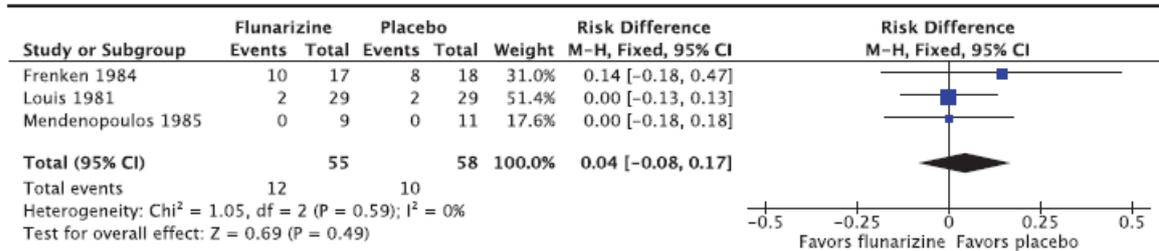


Figure 7. Forest plot of flunarizine vs placebo for adverse events. 95% CI, 95% confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

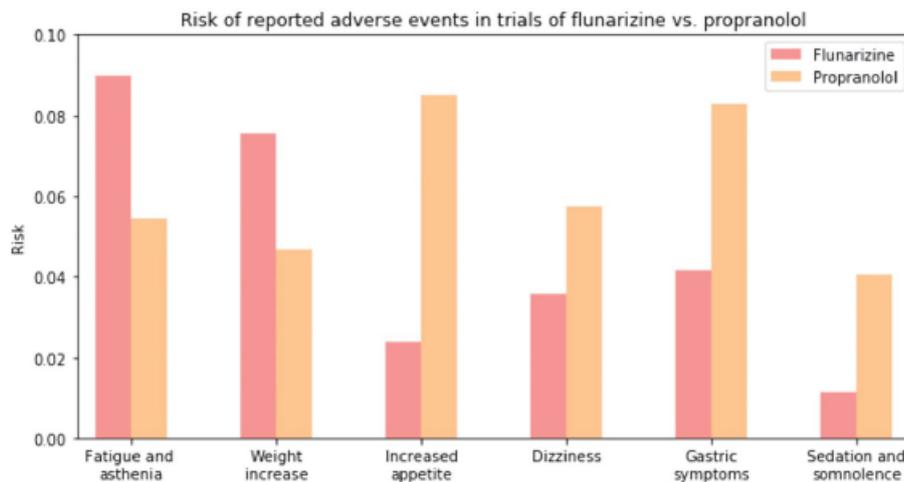


Figure 8. Distribution of adverse events reported in more than one study for trials of flunarizine vs propranolol. AEs, adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite positive findings, most of the placebo-controlled trials currently available lack sufficient power to properly assess the effect size of the intervention. In fact, several of the studies are underpowered in their sample size, and none provides sample size calculations. A power analysis reveals that a sample size of 64 participants is required in each treatment arm to identify a significant difference given an effect size of 0.5 and a power of 0.8 at the 0.05 significance level. [27] Only one of the placebocontrolled parallel trials recruited more participants.13 Similarly, the sample sizes for most individual trials investigating flunarizine vs active comparators were far too low, for noninferiority analysis. [30] Only one study [15] provided sample size calculations, concluding with a necessary sample size of over 260 participants per arm to prove that flunarizine was at least as effective as propranolol. Consequently, this study was weighed at 87.0% in the meta-analysis for headache frequency and highlights the importance of conducting sufficiently powered studies.

A limitation of this review is the variability and incompleteness of data in the included studies. This required us to complete a series of conversions and calculations from scarce primary data to allow for pooled analysis of the eligible studies. In some studies, we also had to impute missing variance data. This is hypothesized not to introduce bias [21] but still makes the pooled estimate less certain. Nonetheless, omitting all studies with missing variance data could have yielded a biased point estimate because these studies may not be a random subset of all studies. [21] However, the sensitivity analyses indicate that the assumptions made on imputing data are valid. One should also keep in mind the limitations of the AE analyses due to heterogeneous and often incomplete reporting in many studies. For example, 2 studies [55, 56] analyzed effectiveness of data only from participants with “accepted rating sheets” but still

reported AEs from all participants. If we assume all dropouts were due to ineffectiveness, there could potentially be a large mismatch between the reported effect and the number of AEs. Similar attrition bias might also have been present in several of the included studies. Current evidence indicates that 10-mg flunarizine is as effective as other well-established alternatives, such as propranolol, but with an AE profile focused on fatigue, somnolence, and weight increase. Guidelines give grade A recommendation to flunarizine as migraine prophylaxis, derived from results presented in individual and, to a large extent, old studies. This review supports this recommendation, but our conclusion is mainly based on the same sources. Methodological quality issues in the included studies—several of them involves substantial risks of bias— hamper us from concluding whether today’s limited use of flunarizine represents healthy skepticism or a neglect of a subgroup of patients in need of additional prophylactic drug options. To avoid simply putting a new timestamp on something that is outdated, new placebo-controlled RCTs meeting the latest methodological standards are required.

Kommentare zum Review

- Folgende Darstellungen innerhalb der LL wurden in der Evidenzsynopse auf Grund einer zurzeit fehlenden Zulassung der jeweiligen Intervention im AWG bzw. einer Nonkonformität mit dem AWG (3.4.7.) nicht aufgeführt:
 - 3.4.4. Flunarizine vs pizotifen
 - 3.4.6. Flunarizine vs acupuncture
 - 3.4.7. Flunarizine in children

Bruloy E et al., 2019 [2].

Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine

Siehe auch: Shen B et al., 2020 [23]. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders.

Zielsetzung

[...] the objective of this metaanalysis [...] was to assess the effectiveness of botulinum toxin type A injections on changes in the frequency of migraines, its impact on the quality of life, but also its safety versus placebo when injected into pericranial muscles as a preventive treatment for migraines in adults.

Methodik

Population:

- patients receiving botulinum toxin versus placebo injections into head and neck muscles as preventive treatment for migraine

Intervention:

- botulinum toxin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt
 - change in the number of headache episodes per month from baseline to month 3
- Sekundäre Endpunkte
 - Change [in the number of headache episodes per month] was also analysed from baseline to month 2 [...] together with quality of life and adverse events at month 3

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library from inception to August of 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Review Manager program to assess level of evidence and risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 17 randomized, double-blinded, and placebo-controlled trials

Charakteristika der Population:

The 17 studies included 3646 patients, of which 3143 were female (86.21 percent), 2095 had episodic migraines (57 percent), and 1551 had chronic migraines (43 percent). Most patients used a fixed-site protocol (16 of 17). The median frequency of migraine crises per month was 6.5 (range, 4.37 to 25.1). The average age of included patients was 42.8 years (range, 18 to 65 years) in studies where they were clearly defined in the inclusion criteria (14 of 17). Prophylactic treatments were allowed in 10 studies but had to have stable doses and regimens given for 1 to 3 months before the first injections and throughout the study. All of the selected studies described symptomatic treatments and the use of analgesic medications (Table 1).

Table 1. Randomized Controlled Trials on Botulinum Toxin Type A and Migraine That Were Selected for the Meta-Analysis

Source	Location	Inclusion Criteria	FS and FTP Maximum Dose	Double-Blind Whole Study	Sample (P/B)	Dropouts (%)
Silberstein, 2000	12 headache centers across the United States	EM: Subjects were eligible for this study if they had experienced an average of 2–8 moderate to severe migraines per month over the previous 3 mo	FS: 25/75	90/120	123 (P = 41, B25 = 42, B75 = 40)	1 (1)
Barrientos, 2002	1 Chilean center	EM	FS: 50	90/90	30 (P = 15, B = 15)	0 (0)
Evers, 2004	1 German center	EM: average frequency of 2–8 attacks per month in the preceding 3 mo	FS: 16/100	90/90	60 (P = 20, B16 = 20, B100 = 20)	0 (0)
Elkind, 2006	16 North American study centers	EM: Eligible patients were to have an average of 4–8 moderate to severe migraines per month that occurred with a stable frequency and severity	FS: 7.5/25/50	120/480	401 (P = 106, B7.5 = 105, B25 = 101, B50 = 106)	38 (9)
Aurora, 2007	20 North American study centers	EM: 4 moderate to severe migraine episodes but ≤15 headache days per month (confirmed by a headache diary)	FTP: 110/260	270/330	369 PNR: 203 (P = 100, B = 103) PR: 166 (P = 82, B = 84)	84 (23)
Cady 2007	1 American center	EM: Headache Impact Test (HIT)-6 score greater than 56 were eligible to participate	FS: 139	90/180	59 (P = 19, B = 40)	5 (8%)
Rejla 2007	37 study centers in nine countries	EM: 3 moderate to severe untreated or treated migraine episodes per month	FS: 75/150/225	270/330	495 PNR = 322 (P = 72, B75 = 83, B150 = 82, B225 = 85) PR = 173 (P = 46, B75 = 40, B150 = 43, B225 = 44)	80 (19)
Saper, 2007	7 North American study centers	EM: average of 4–8 moderate to severe migraine headaches per month	FS: Frontal, 10; temporal, 6; glabellar, 9; FTG, 25	90/120	232 (P = 45, B _{temporal} = 44, B _{glabellar} = 49, B _{FTG} = 49)	7 (3)
Vo, 2007	1 American center	CM: >5 times/mo	FS: 205	90/120	32 (P = 17, B = 15)	11 (35)
Freitag, 2008	1 American center	CM: 15 headache days during the prospective baseline phase	FS: 100	120/160	36 (P = 18, B = 18)	5 (12)
Petri, 2009	16 German centers	EM: 3–6 attacks per month	FS: 80/210	90/120	122 (P = 62, B80 = 29, B210 = 31)	5 (4)
Aurora, 2010	56 North American sites	CM: >15 headache days	FS: 155 ± FTP: 40	180/450	679 (P = 338, B = 341)	88 (13)
Diener, 2010	66 global sites	CM: 15 days/4 wk	FS: 155 ± FTP: 40	180/450	705 (P = 358, B = 347)	60 (9)
Chankrachang, 2011	6 centers in Thailand	EM: an average of 2–8 migraine attacks per month over the 3 mo before a screening period	FS: 120/240	90/120	128 (P = 42, B120 = 43, B240 = 43)	9 (7)
Sandrini, 2011	Italian centers	CM: >15 headache days every 4 wk in the past 3 mo	FS: 100	90/210	68 (P = 35, B = 33)	12 (17.7)
Hollanda, 2014	1 Brazilian center	CM	FS: 96	90/90	38 (P = 18, B = 20)	0 (0)
Hou, 2015	1 Chinese center	EM and CM: (35.3% chronic migraine)	FS: 25	120/120	60 (P = 19, B = 41)	0 (0)

EM, episodic migraines; CM, chronic migraines; P, placebo group; B, botulinum toxin type A group; FS, fixed site; FTP, follow the pain; FTG, all three areas (frontal, temporal, and glabellar).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aurora 2007	+	?	+	+	+	+	
Aurora 2010	+	+	+	+	+	+	+
Barrientos 2002	+	?	+	?	+		
Cady 2008	+	+	+	+	+	+	
Chankrachang 2010	+	+	?	+	+	+	
Diener 2010	+	+	+	+	+	+	+
Elkind 2006	?	+	+	?	+	+	
Evers 2004	+	+	+	+	+	+	+
Freitag 2007	+	+	+	+	?	+	
Hollanda 2014	+	+	+	+	+	+	
Hou 2015	+	?	+	?	+	+	
Petri 2009	+	+	+	+	+	+	
Relja 2007	+	+	+	+	+	+	
Sandrini 2011	+	+	+	+	+	+	
Saper 2007	?	+	+	?	+	+	+
Silberstein 2000	+	+	+	?	+	+	
Vo 2007	+	?	+	?	+	+	

Fig. 2. Risk of bias summary of the studies included, using the Review Manager program: judgments for each risk-of-bias item for each included study.

Studienergebnisse:



- Changes in headache episodes per month between baseline and month 3

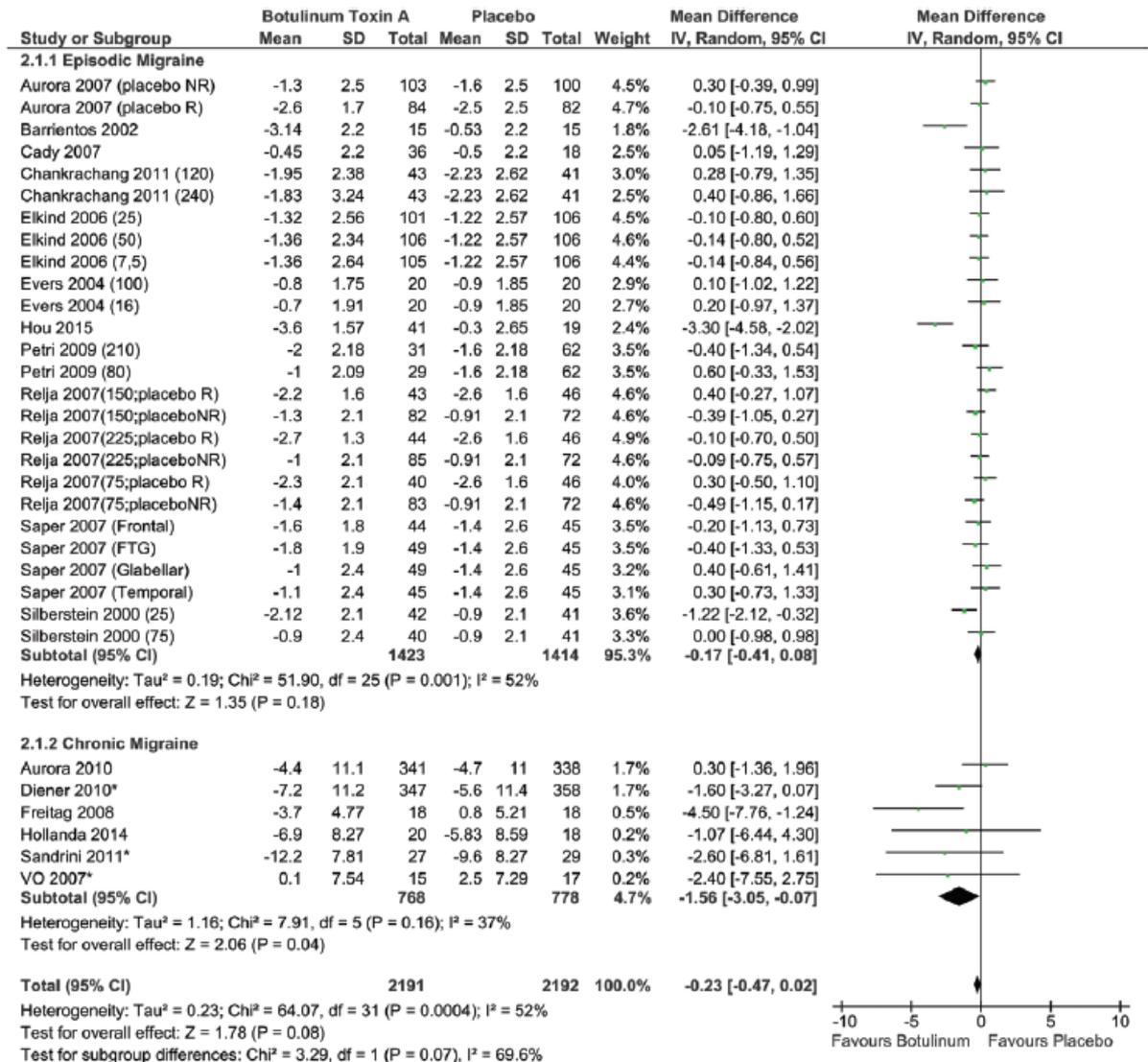


Fig. 3. Forest plot of changes in headache episodes per month between baseline and month 3. *Studies using changes in numbers of headache days per month were also included in the meta-analysis to decrease heterogeneity. *IV*, inverse variance; *NR*, nonresponders; *R*, responders.

- Changes in headache episodes per month between baseline and month 2

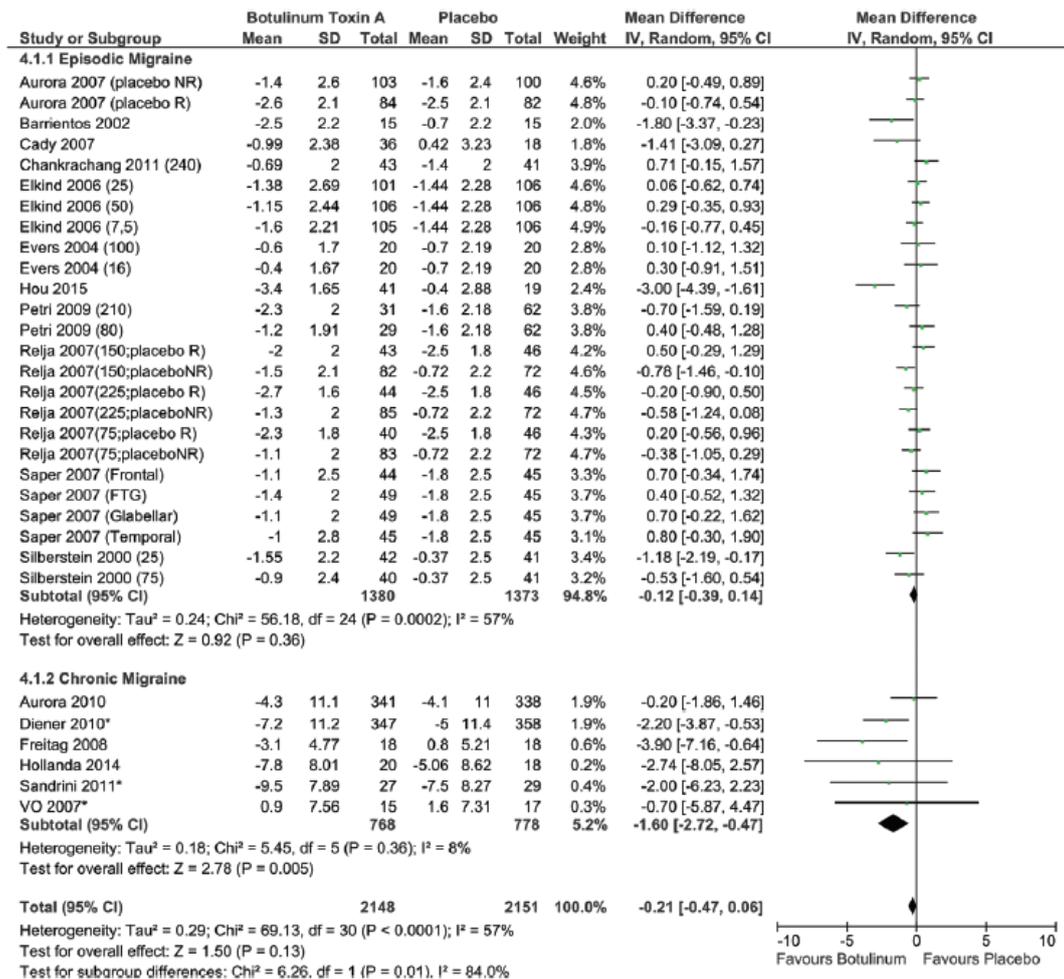


Fig. 4. Forest plot of changes in numbers of headache episodes per month between baseline and month 2. *Studies that used changes in numbers of headache days per month were included in the meta-analysis to decrease heterogeneity. *IV*, inverse variance; *NR*, nonresponders; *R*, responders

- Quality of life at 3 months

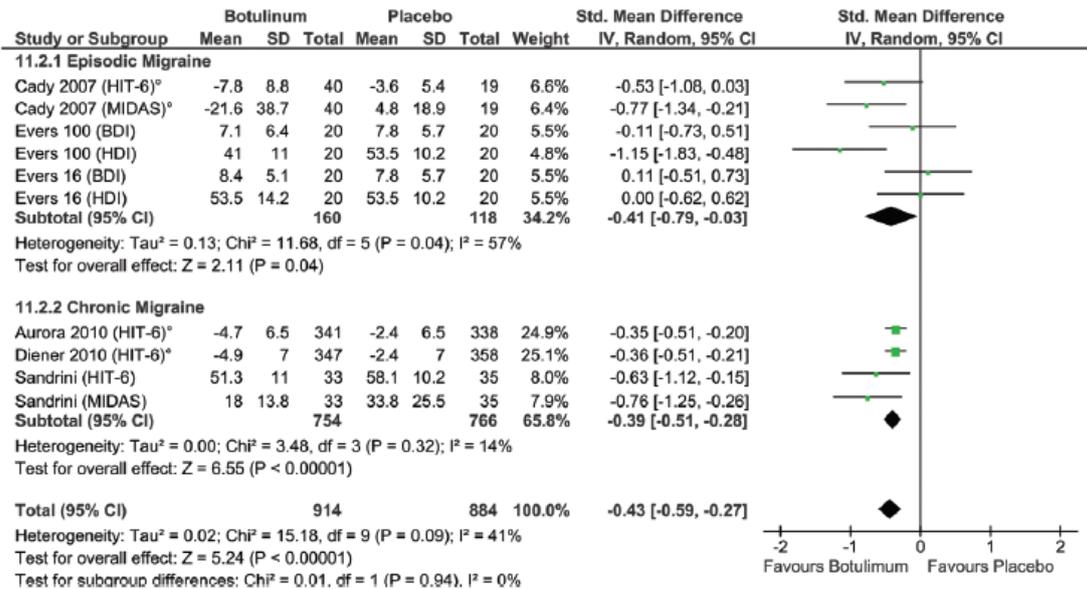


Fig. 5. Forest plot of quality of life at 3 months. Higher scores indicate a lower quality of life. *Std.*, standardized; *IV*, inverse variance; *HIT-6*, Headache Impact Test; *MIDAS*, Migraine Disability Assessment; *BDI*, Beck Depression Inventory-II; *HDI*, Headache Disability Inventory. ^aStudies that used changes in quality of life from baseline to 3 months were included in the meta-analysis to decrease heterogeneity.

- Adverse Events at 3 months

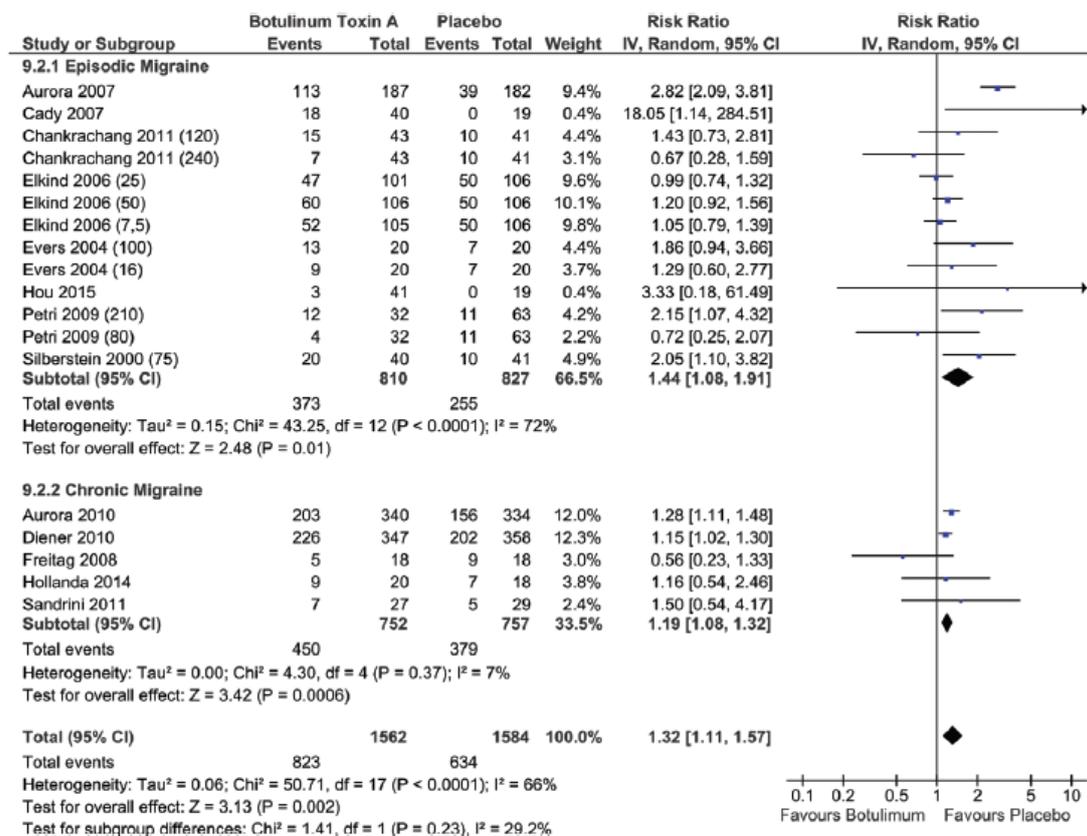


Fig. 6. Forest plot of adverse events at 3 months. *IV*, inverse variance.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The primary result of our meta-analysis is that botulinum toxin type A is superior to placebo for chronic migraines at month 3. Significant results were also apparent at month 2. The analysis of intermediate results shows that botulinum toxin type A is rapidly effective (within 2 months), which has not been highlighted previously.^{28,29} The toxin also tends to be effective when taken for episodic migraines at month 3. Previous studies had reported a stronger effect of botulinum toxin when given for chronic migraines,³⁰ but our meta-analysis demonstrates effectiveness against episodic migraines in accordance with subgroup analysis results in a retrospective study by Janis et al.³¹

Concerning quality of life, our study shows significant improvement in patient quality of life at month 3 in the botulinum toxin type A group. To date, this improvement has not been reported in other meta-analyses.^{28,29} In accordance with other studies, this amelioration is linked directly to a reduction in depressive symptoms.^{32–34} It can be explained by the reduced impact of headaches and migraine-related disability, thus reducing symptoms of depression and anxiety.

Our meta-analysis identified a greater incidence of adverse events in botulinum toxin type A groups than in placebo groups at month 3.

Our results show a statistical tendency ($p = 0.18$) for injections of botulinum toxin to reduce the frequency of episodic migraines. These findings were contradicted by Shuhendler et al.,²⁹ who did not find a statistical difference between botulinum toxin type A injection and placebo. Their negative results led to acknowledgment of the inefficacy of botulinum toxin for episodic migraines by the American Academy of Neurology in 2008.⁴⁰ This lack of significance, particularly for episodic migraines, could be explained by a high response rate to placebo, which is often encountered in trials that explore pain disorders such as migraine.^{41,42}

Jackson JL et al., 2019 [14].

Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To assess beta-blockers efficacy in preventing migraine and tension-type headache.

Methodik

Population:

- Adults with migraine and tension-type headache

Intervention:

- beta-blocker

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- monthly headache frequency as the primary outcome. Additional outcomes included headache index, headache days, severity, duration, quality of life, the use of acute analgesic medications, the proportion with at least 50% improvement in headaches, study withdrawal and the occurrence of adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched (without language restriction) included the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science (SCI, SSCI, CPCI-S & CPCI-SSH), and three Chinese databases (CNKI, Wanfang and CQVIP) through 21 August 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias instrument as well as the JADAD scale
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 108 randomized controlled trials

Charakteristika der Population:

- Nearly all trials (n = 106) focused on migraine headaches, most (n = 83) could be classified as episodic. Only 4 trials studied chronic migraines [76;105;129;151] and there was only 1 trial of beta-blockers for chronic tension-type headache [57].
- The average age was 38.6 years and 77% of participants were women.
- Ten different beta-blockers were studied. Propranolol (n = 74) and metoprolol (n = 21) were the most commonly evaluated beta-blockers. Atenolol, nadolol, pindolol and timolol had two studies each. Several beta-blockers were evaluated in only a single trial (acebutolol, alprenolol, bisoprolol and oxprenolol)

Qualität der Studien:

- Studies had a number of common quality problems (S3 Table) including high drop-out rates (16.1%, range 0–51%), lack of intention to treat analysis (76%), inadequate sequence generation (83%), lack of evidence of concealed allocation (90%) and inadequate blinding (60%). Twenty-three studies assessed compliance (21%). Fifty-one (47%) studies reported all collected outcomes. Sixteen trials (15%) were sponsored by industry. All comparisons that had only a single study were graded as low-quality evidence.

Studienergebnisse:

- Episodic migraines
 - The best studied beta-blocker was propranolol, which was more effective than placebo at 8 and 12 weeks (8 weeks: -1.5 ha/month, 95% CI: -2.3 to -0.65); 12 weeks: -1.2 ha/month, 95% CI: -1.8 to -0.60, Fig 2). Propranolol outcomes at 8 and 12 weeks were both graded as high-quality evidence.
 - Other beta-blockers that were more effective than placebo at 8 weeks (Fig 4) included bisoprolol (-0.70 ha/month, 95% CI: -1.4 to -0.05, low quality), metoprolol (-0.86 ha/month, 95% CI: -1.4 to -0.34, moderate quality) and timolol (-0.77 ha/month, 95% CI: -1.4 to -0.12, moderate quality). The remaining beta-blockers, in single trials did not significantly reduce headache frequency (Fig 3).
 - Propranolol was more likely to reduce headaches by 50% than placebo at 12 weeks (RR: 1.4, 95% CI: 1.1–1.8, NNT: 4.5, 95% CI: 2.8–12.9). Other effective beta-blockers included atenolol (RR: 1.8, 95% CI: 1.0–3.2, NNT: 6.3, 95% CI: 3.2–332.4), metoprolol (RR: 1.9,

95% CI: 1.3–2.8, NNT: 4.7, 95% CI: 3.0–10.4) and timolol (RR: 1.8, 95% CI: 1.4–2.3, NNT: 4.2, 95% CI: 2.7–8.8.). At 8 weeks, metoprolol reduced analgesic medication use (-4.0 doses/month, 95% CI: -7.5 to -0.48) as did propranolol at 12 weeks (-2.1 doses/month, 95% CI: -3.2 to -0.95).

- The headache index was modestly reduced by a number of different beta-blockers including atenolol (SMD: -0.62, 95% CI: -1.2 to -0.004), metoprolol (SMD: -0.42, 95% CI: -0.77 to -0.07), propranolol (SMD: -0.48, 95% CI: -0.75 to -0.22) and timolol (SMD: -0.53, 95% CI: -0.84 to -0.21). At 8 weeks, headache severity was modestly reduced by both metoprolol (SMD: -0.53, 95% CI: -0.71 to -0.14) and propranolol (SMD: -0.51, 95% CI: -0.76 to -0.26). Headache duration was reduced by metoprolol (-2.0 hours, 95% CI: -3.7 to -0.26) and propranolol (-6.1 hours, 95% CI: -16.2 to -0.39).
- Network meta-analysis. For the primary outcome, headache frequency, the network meta-analysis found no difference at 8 weeks ($p = 0.27$) in effectiveness in comparisons between propranolol ($n = 9$) compared to bisoprolol ($n = 2$), metoprolol ($n = 3$) and nadolol ($n = 3$). Similarly, at 12 weeks, there was no difference ($p = 0.84$) in effectiveness in comparisons between propranolol ($n = 9$) compared to bisoprolol ($n = 2$), nadolol ($n = 3$) and timolol ($n = 2$). The 8- and 12-week analysis confirmed this lack of difference between all beta-blockers (Fig 5), including those with single trials (Fig 6)
- Comparative effectiveness trials. The majority of comparisons were single trials, making definitive conclusions difficult. Metoprolol, but not propranolol, was more effective than aspirin. Metoprolol was more effective than clomipramine, though comparable to acupuncture, bisoprolol, clonidine, flunarizine, nebivolol and pizotifen. Adding fluoxetine to metoprolol or flunarizine to either propranolol or metoprolol did not improve headache frequency. All comparisons were graded as low-quality. Propranolol was more effective than femoxetine, mefenamic acid, naproxen, nifedipine and very low-dose (40mg) nortriptyline, but comparable to 5-hydroxytryptophan, acupuncture, atenolol, behavioral management, biofeedback, candesartan, clonidine, cyclandelate, flunarizine, metoprolol, nadolol, naproxen, nimodipine, riboflavin, timolol, tolfenamic acid, topiramate and valproic acid. All comparisons were single trials and were rated as low-quality evidence with the exception of the comparisons to flunarizine and metoprolol at 8 weeks that were graded as moderate or high-quality. The network meta-analysis confirmed these findings, but suggested that metoprolol was also superior to naproxen (SMD: -1.2, 95% CI: -1.6 to -0.78).
- Chronic migraine
 - There were four trials that evaluated beta-blockers for chronic migraine headaches, none were placebo controlled. (Table 6). Propranolol was compared to flunarizine [151], nortriptyline [76], valproic acid [105] and to the combination of propranolol and flunarizine [151]. In addition, a combination of propranolol and topiramate was compared to topiramate alone [129]. Propranolol was no better than valproic acid or flunarizine and the combinations (propranolol + topiramate and propranolol + flunarizine) was no better than topiramate and flunarizine alone (Table 6).
- Adverse events
 - Participants on beta-blockers were more likely to experience side effects than those on placebo (RR: 1.2, 95% CI: 1.0–1.4), though they were not more likely to withdraw (RR: 0.99, 95% CI: 0.83 to 1.2). Specific side effects more common with beta-blockers included dizziness (RR: 1.5, 95% CI: 1.0–2.3) and fatigue (RR: 1.5, 95% CI: 1.2–2.0). Depression,

gastrointestinal problems, paresthesia's and weight gain were not significantly different than placebo. Propranolol was the only beta-blocker with sufficient numbers of studies to perform sensitivity analysis. There was no evidence of publication bias for propranolol's reduction of headache frequency at 8 weeks (Egger's $p = 0.77$) or at 12 weeks ($p = 0.62$). There was no evidence of an effect of quality ($p = 0.97$), age ($p = 0.71$), percent women ($p = 0.28$), percentage of dropouts ($p = 0.55$), dose ($p = 0.61$), intention to treat analysis ($p = 0.35$), concealed allocation ($p = 0.38$) or appropriateness of blinding ($p = 0.98$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to placebo, propranolol was effective in reducing episodic migraine frequency. The effect began as early as four weeks. Migraine headache sufferers experienced an average reduction of 1.3 headaches/ month; this translates to a reduction from 4.8 to 3.5 headaches a month. Subjects given propranolol were more likely to report at least 50% reduction in headaches and to reduce their consumption of analgesic medications. In addition to reducing the number of headaches, the residual headaches were less severe and shorter in duration compared to those receiving placebo. Outcomes from the propranolol comparisons to placebo were rated as high-quality evidence.

In three trials, metoprolol also reduced headache frequency, though the reduction was less than 1 headache a month.

Universally, betablockers were associated with bradycardia and with lower average pulse rates than placebo trials. This is not surprising given their impact on chronotropy. Other side effects more common among participants taking beta-blockers included dizziness and fatigue, though subjects on beta-blockers were not more likely to withdraw from the studies.

Propranolol is effective in reducing the burden of patients with episodic migraine headaches, reducing headaches from 5 to 3 headaches a month. This means that migraine sufferers given propranolol will have substantial residual headache burden. Propranolol reduces headaches by more than 50% as well as reducing the number of analgesic medication doses required. It also reduces the severity or duration of the headaches experienced. Propranolol and metoprolol exert similar effects and propranolol is as effective as flunarizine. The data for other betablockers and other comparisons are less clear.

3.4 Leitlinien

Sacco S et al., 2019 [20,21].

European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Siehe auch: Sacco S et al., 2019. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Zielsetzung

The European Headache Federation (EHF) initiated this project to provide clinical guidance on the use of the CGRP mAbs. The aim of this guideline is to provide evidence-based and expert-based guidance to clinicians for the management of episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) with CGRP mAbs.

Methodik

„Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger LL-Evidenz, die Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab diskutiert, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums nicht ausreichend. Ausschließlich Ärzte, keine Patientenbeteiligung, keine genauen Angaben zu Teilnehmern.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe über Umgang mit Interessenskonflikten.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse dargelegt. Keine Angaben über externes Begutachtungsverfahren.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Keine Angaben über Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- An initial literature search included all papers indexed on PubMed and Scopus, from inception to April 2, 2018. The systematic literature search was repeated at the end of the consensus procedure to include all relevant papers published until November 2018.

LoE

- GRADE system and Summary of findings tables

GoR

- Strength (strong or weak) and direction (for or against) of recommendation were determined on basis of balance between desirable and undesirable effects, quality of evidence, values and preferences and costs [18]. If GRADE was not applicable, an ungraded good practice statement based on experts' opinions was given, according to the available level of evidence.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Eine Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt bzw. entsprechen Empfehlungen die Expertenmeinungen, da es sich um einen „Consensus Article from experts in the topic“ handelt.
- Es fehlen relevante deskriptive Autorenangaben. Verfügbare Angaben lassen auf einen homogenen wissenschaftlichen Hintergrund der Autoren und Autorinnen schließen. Patientenvertreter*innen scheinen nicht an der LL-Entstehung beteiligt gewesen zu sein.
- Es fehlen Details zum Konsentieren von unterschiedlichen Expertenmeinungen. Ein externes Begutachtungsverfahren wird nicht deutlich.
- In die LL aufgenommene Studien werden überwiegend auch von Deng H et al., 2020 [2] und Huang I et al., 2019 [9] referenziert (s. o.).

Ergebnisse

Risk of Bias

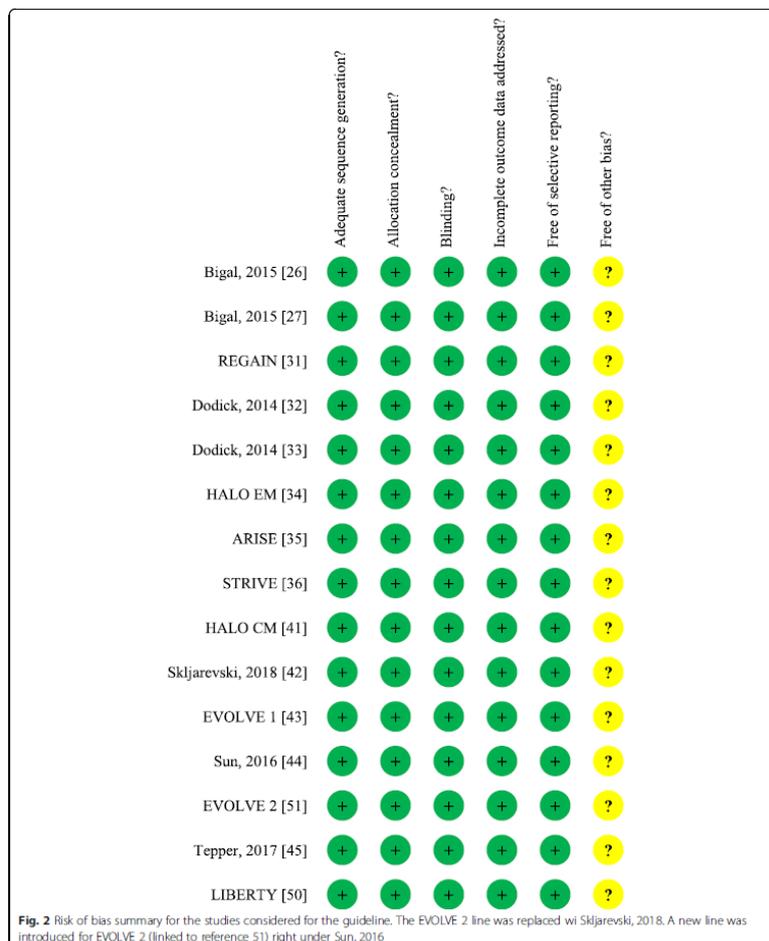


Table 3 Certainty in the assessment of efficacy outcomes for anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for prevention in episodic migraine

	Certainty assessment							Certainty
	Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Eptinezumab								
1000 mg quarterly ev	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	⊕⊕○○ LOW
Erenumab								
70 monthly sc (except functional improvement)	3	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
70 monthly sc (functional improvement)	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
140 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Fremanezumab								
225 monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
675 quarterly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Galcanezumab								
240 mg ld + 120 mg monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
240 mg monthly sc	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH

sc: subcutaneous; ev: endovenous; RCT: randomized controlled trial. ^aInconsistency because of lack of replication; ^bImprecision because of exploratory study. The inconsistency for the Galcanezumab study was changed from serious to not serious, and the certainty from medium to high

Table 4 Certainty in the assessment of efficacy outcomes for anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for prevention in chronic migraine

	Certainty assessment							Certainty
	Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Erenumab								
70 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
140 monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Fremanezumab								
675 quarterly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
675 ld + 225 quarterly sc (except functional improvement)	2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
675 ld + 225 quarterly sc (functional improvement)	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
Galcanezumab								
240 mg ld + 120 mg monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM
240 mg monthly sc	1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MEDIUM

^aInconsistency because of lack of replication
sc subcutaneous, ld loading dose, RCT randomized controlled trial

Empfehlungen

Table 5 Recommendations on the use of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for the prevention of episodic and chronic migraine

Setting	Drug	Recommendation	Quality of evidence	Strength of the recommendation
Migraine prevention in patients with episodic migraine	Eptinezumab 1000 mg quarterly	Suggested	⊕⊕○○ LOW	↑? Weak
	Erenumab 70 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Erenumab 140 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 225 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg quarterly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg loading dose + 120 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
Migraine prevention in patients with chronic migraine	Erenumab 70 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Erenumab 140 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg quarterly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Fremanezumab 675 mg loading dose + 225 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕⊕ HIGH	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg loading dose + 120 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong
	Galcanezumab 240 mg monthly	Recommended	⊕⊕⊕○ MEDIUM	↑↑ Strong

Symbols depict the strength of the recommendation according to the GRADE system. The quality of evidence for the Galcanezumab study was changed from medium to high



Table 19 Recommendations about the use of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies in subjects with migraine

Clinical question	Recommendation	Strength of the recommendation
1. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be offered to patients with migraine?	In patients with episodic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab	Experts' opinion
2. How should other preventive treatments be managed when using anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, before starting erenumab, galcanezumab or fremanezumab we suggest to stop oral preventive drugs unless the patient had a previous history of chronic migraine before prevention; in this case, we suggest to add the anti-CGRP monoclonal antibody to the ongoing treatment and to re-assess the need of treatment withdrawal In patients with chronic migraine who are on treatment with any oral drug with inadequate treatment response we suggest to add erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and to consider later withdrawal of the oral drug In patients with chronic migraine who are on treatment with onabotulinumtoxinA with inadequate treatment response we suggest to stop onabotulinumtoxinA before initiation of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who are on treatment with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and who may benefit from additional prevention we suggest to add oral preventive drugs	Experts' opinion
3. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be stopped in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments In patients with chronic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments	Experts' opinion
4. Should medication overuse be treated before offering treatment anti-CGRP monoclonal antibodies to patients with chronic migraine?	In patients with chronic migraine and medication overuse, we suggest to use erenumab, fremanezumab, and galcanezumab before or after withdrawal of acute medications	Experts' opinion
5. In which patients anti-CGRP monoclonal antibodies are not to be used?	In patients with migraine, we suggest to avoid anti-CGRP monoclonal antibodies in pregnant or nursing women, in individuals with alcohol or drug abuse, cardio and cerebrovascular diseases, and with severe mental disorders	Experts' opinion
6. Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?	In patients with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies, we suggest not to test binding and/or neutralizing antibodies in daily clinical practice; we suggest to further study the possible implications of binding and/or neutralizing antibodies	Experts' opinion

PICO question 1: In patients with EM, is preventive treatment with CGRP mAbs as compared to placebo, effective and safe?

Population: patients with EM

Intervention: any preventive CGRP mAb

Comparison: placebo

Outcome: reduction in days of migraine or headache, reduction in the use of acute attack medication, improvement in function, responder ratio (patients with > 50% reduction in migraine or headache days), serious adverse events (SAEs), mortality (grade of importance: critical)

Clinical Guidance

Available studies indicated that erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are effective for prevention in patients with EM. They reduce the number of headache or migraine days, reduce the number of days using acute medications, improve disability. Evidence for erenumab, fremanezumab, and galcanezumab is based on phase II and III RCTs. For eptinezumab benefits are not entirely clear and improvement was significant only in the reduction of medications used for acute attacks; additionally, evidence is based on an exploratory phase II RCT. Eptinezumab is administered via intravenous injection while erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are administered via subcutaneous injections. Ease of use represents a potential advantage as CGRP mAbs offer the convenience and adherence benefits of monthly or quarterly dosing allowing avoidance of the daily pill burden. Treatment effect was evident after the first injection and patients continued to improve within the fifth month of treatment [42, 43, 51]. The quick onset of action is a potential advantage of CGRP mAbs as compared to conventional treatments. Reduction in migraine days with CGRP mAbs were only modest and ranged from 1 to 2 when compared to placebo. However, the absolute effect of treatment was larger considering also the placebo effect. Perhaps, more clinically significant is the at least 50% responder rate, which was consistently increased with treatment in a clinically meaningful way. A proportion of patients may have a 100% response rate to CGRP mAbs [37, 39]. The open-label extension of the phase II RCT of erenumab reported low discontinuation rates [24] which is in contrast to current migraine prophylactics that are associated with high discontinuation rates [8, 52, 53]. Post-hoc analyses of the RCTs indicated that treatment with fremanezumab is associated with improved normal function performance on headache free days [46] and that treatment with galcanezumab is associated with overall functional improvement [23]. At the moment, it cannot be determined whether unique patient populations will have a response to a specific drug. Data from RCTs indicated that the CGRP mAbs are safe. No relevant SAEs were registered. One death occurred in the phase III RCT on fremanezumab [34] and one death occurred in the open label extension trial on erenumab [24]. Both deaths were considered unrelated to the study drugs. However, it should be noted that further data from the real-life setting are needed to support safety and to provide information on the long-term use.

PICO question 2: In patients with CM, is preventive treatment with CGRP mAbs as compared to placebo, effective and safe?

Population: patients with CM

Intervention: any CGRP mAb

Comparison: placebo

Outcome: reduction in days of migraine or headache, reduction in the use of acute attack medication, Improvement in function, responder ratio (patients with > 50% reduction in migraine or headache days), serious adverse events, mortality (grade of importance: critical)

Clinical guidance

Available studies indicate that erenumab, fremanezumab, and galcanezumab are effective for prevention in patients with CM. They reduce the number of headache days, reduce the number of days using acute medications, improve disability, and are safe. For erenumab evidence is based on a phase II RCT which however was not a dose finding exploratory study but a RCT to assess safety and efficacy. For fremanezumab evidence is based also on phase II and on a phase III RCT while for galcanezumab it is based on a phase III RCT. Studies included patients with a long history of disease and those who had previously failed two or more preventive

medications. The trials did not include patients with more refractory disease such as those who had not had a response to two clusters of preventive medications.

Clinical question 1: When should treatment with CGRP mAbs be offered to patients with migraine?

In EM, CGRP mAbs were evaluated both in patients with and without previous drug failure. So far, in most of the available phase II and phase III RCTs, participants with previous failure of as few as 2 preventive medication classes for migraine were excluded. This implies that efficacy can be different for patients with severe, treatment-resistant migraine. Only in the LIBERTY study on erenumab 140 mg monthly patients treated unsuccessfully with between two and four preventive treatments were included. The study confirmed effectiveness of erenumab in this subgroup of patients. However, no results were provided for patients stratified according to previous preventive failure versus non tolerability. In CM, erenumab, fremanezumab, and galcanezumab were evaluated both in patients with and without previous drug failure. Data on erenumab indicated that the drug is effective even in patients with failure to previous drugs. Patients who had previous use of onabotulinumtoxinA were included in RCTs but no information referring to previous efficacy of onabotulinumtoxinA and response to study treatment is available. Erenumab, fremanezumab, and galcanezumab were not evaluated in patients with CM refractory to current available medical treatments. However, due to the poor quality of life of patients with refractory CM it is reasonable to treat them in daily clinical practice with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab. Post-marketing studies are needed to provide information about efficacy of CGRP mAbs in refractory CM. [...] Efficacy, safety, good tolerability profile and ease of use may represent advantages of CGRP mAbs drugs which may lead patients to prefer those drugs as first-line options. Rather than only efficacy, CGRP mAbs have advantages referring to side effects and treatment administration. Poor response in patients with migraine may also be attributed to lack of compliance to available medical treatments because of the need of taking multiple doses of the drugs or side effects. CGRP mAbs may represent suitable options for patients who have contraindications to other preventive treatments because of comorbidities or side effects and in patients who have poor compliance to other treatments where strategies to improve compliance have failed. At the moment, limiting prescription to patients with prior drug failure may represent a reasonable option until pharmacoconomics studies will provide more data. It is important to point out that patients with multiple drug failures were mostly excluded by RCTs. It is important to note that early treatment of patients with high frequency EM may prevent CM with important impact on individuals and society. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 2: How should other preventive treatments be managed when using CGRP mAbs in patients with migraine?

We have scarce information on how to manage other oral preventive treatments in association with anti-CGRP mAb in patients with migraine. No interaction is supposed by CGRP mAbs and available preventive treatments. Data on erenumab and fremanezumab suggest that the two drugs are beneficial also when added to ongoing oral preventive treatment. Combined use of other prophylactics and CGRP mAbs may be considered in patients with insufficient response to a single type prophylactics. If patients are on preventive drugs that do have some but not sufficient effect, anti-CGRP antibodies can be added because no interaction is expected. When a possible efficacy of anti-CGRP mAb is established in a given patient it should be discussed with the patient whether withdrawal from the oral prophylactic drug should be tried. In patients with CM, it is reasonable not to stop current ongoing migraine preventive drugs in patients before

initiating the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab in order to avoid possible rebound effects. Withdrawal of other preventive drugs may be done later in patients showing favorable clinical response after starting anti-CGRP mAb. A further point is to clarify, in patients with CM who had favorable response to anti-CGRP mAb but who may continue to experience a significant burden of migraine attacks if adding-on any preventive strategy may further improve attacks frequency, attacks severity, use of preventive drugs and quality of life. At the moment, no such information is available but it is reasonable to allow the use of additional preventive drugs where prevention with anti-CGRP mAb is still considered not optimal. No information on current use of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab with onabotulinumtoxinA is available and this association is not supported at the moment. For those patients who are on botulinum toxin and who show an inadequate response, withdrawal of onabotulinumtoxinA with start of the anti-CGRP mAb may be considered. While in the trials there were time restriction referring to onabotulinumtoxinA withdrawal and start of the anti-CGRP mAb, they represented procedures to avoid confounders and are not reasonable in daily clinical practice. At the moment, we do not know whether it is reasonable to consider combining onabotulinumtoxinA with anti-CGRP mAb in patients who have a suboptimal response to each of those drugs. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 3: When should treatment with CGRP mAbs be stopped in patient with migraine?

Clinical guidance

As a general rule, treatment can be stopped if migraine is considered too infrequent to justify preventive treatment or if treatment is considered not effective. Data from the available trials suggest that the effective reduction of monthly headache or migraine days due to treatment with CGRP mAbs may be observed very early, after less than one month from the first dose. Data from RCTs suggest that patients may have additional benefits with continuation of treatment and that some patients who have worsening with treatment or who are considered non-responders may have improvement with continuation of treatment. For those reason it is reasonable not to stop treatment before 3 months even in the absence of a clinical response. Further studies are needed to better assess whether some patients might have even a more delayed response to CGRP mAbs, and to provide information about the durability of the response to treatment with CGRP mAbs. Further data are also needed to clarify whether the response may be sustained even after withdrawal of the CGRP mAbs. For the moment it is reasonable to manage the duration of treatment with CGRP mAbs not differently to other available preventive strategies and to continue it for at least 6–12 in patients who have beneficial effects with those drugs. Factors contributing to response/nonresponse have yet to be elucidated and clinical judgment should be exercised when deciding whether to discontinue treatment. Tachyphylaxis of preventive treatments for migraine is a frequent problem in the clinical setting. A post-hoc analysis of patients treated with fremanezumab in the phase II study supported a sustained efficacy, over the 3-month trial period, in a substantial percentage of those who show an initial response [37]. One-year interim analysis of a phase II study of erenumab 70 mg suggest that benefits persist over time [24]. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 4: Should medication overuse be treated before offering treatment CGRP mAbs to patients with CM?

Clinical guidance

We have no direct data about the impact of MOH on the treatment of CM with CGRP mAbs. However, the available RCTs of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab all enrolled consistent proportions of patients with untreated MOH. Therefore, it might be reasonable to offer treatment with CGRP mAbs to patients with MOH. We have, at this moment, no evidence to indicate that the effect of CGRP mAbs is increased if preceded by detoxification and further research is needed on this issue. Some adopt withdrawal strategies before offering preventive medications to patients with CM and MOH and some of the available evidence indicate that detoxification is feasible and effective [54]. However, detoxification is not easy and feasible with all patients and dedicated resources, which are not always available, are needed. We have no data which indicate if the use of CGRP mAbs may favor detoxification in patients with CM and MOH. Of note, the frequent use of butalbital-containing medications was an exclusion criterion from the trials; therefore, current evidence suggests avoiding the overuse of butalbital before starting treatment with CGRP mAbs. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 5: In which patients CGRP mAbs are not to be used?

Clinical guidance

CGRP mAbs are unlikely to produce drug interactions or affect the course of ongoing disease which may be particularly relevant in patients with comorbidities. CGRP is the most potent vasodilator peptide known [55] and has been theoretically considered as dangerous in patients with diseases of the vascular system. In the cardiovascular system, CGRP is present in nerve fibers that innervate blood vessels and the heart and participates in the regulation of blood pressure [56]. For this reason, patients with cardio and cerebrovascular disease were excluded from available clinical trials. In available studies, there is no evidence of increased cardiovascular events or any other serious concerns. However, the duration of available studies is much shorter than the duration in the clinical settings and registries should record any SAEs to see the long-term effects of continuous blockade of the CGRP pathway. Additionally, there was no effect on treadmill exercise time in patients with angina who received telcagepant, a small-molecule CGRP antagonist [57]. These results supplement those from a placebo-controlled study of erenumab in a high-risk population of patients with stable angina with a median age of 65 years, in which inhibition of the canonical CGRP receptor with erenumab did not adversely affect total exercise time in a treadmill test, among other safety endpoints [57]. Long-term safety studies with CGRP mAbs are needed to further characterize potential cardiovascular effects. More data from migraine patients with comorbid cardiovascular conditions in a real-world setting may help further assess the theoretical cardiovascular risk of blocking the CGRP pathway. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Clinical question 6: Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?

Clinical guide

Data from individual studies indicate that binding and/or neutralizing antibodies occur infrequently and may have a variable course over time. At the moment, the presence of binding and/or neutralizing antibodies has not been associated with poor response to treatment or adverse events. Consequently, there is no evidence which may support the need of antibodies testing in routine clinical practice. However, this issue should be further studied. In fact, duration of treatment in available studies is limited in time and it cannot be excluded that the rate of occurrence of binding and/or neutralizing antibodies in available clinical studies was too low to

establish firm conclusions about their possible implications. Pooled data from available RCTs or data from real life studies may add better evidence and further research should clarify the role of binding and/or neutralizing antibodies in patients with poor clinical response and side effects. Final recommendations based on experts' opinions are reported in Table 19.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018 [22].

Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline
Healthcare Improvement Scotland (HIS)

Zielsetzung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the acute and prophylactic management of adults with migraine using pharmacological therapies or devices. The focus is on adults with acute migraine and preventative treatment in patients with episodic or chronic migraine and medication-overuse headache. Studies of children with migraine were not included, however the recommendations could be considered for treating adolescents with migraine.

The guideline excludes complementary, physical and psychological therapies, and specialist surgical interventions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update: This guideline updates and replaces section 6 of SIGN 107: Diagnosis and management of headache in adults.
- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

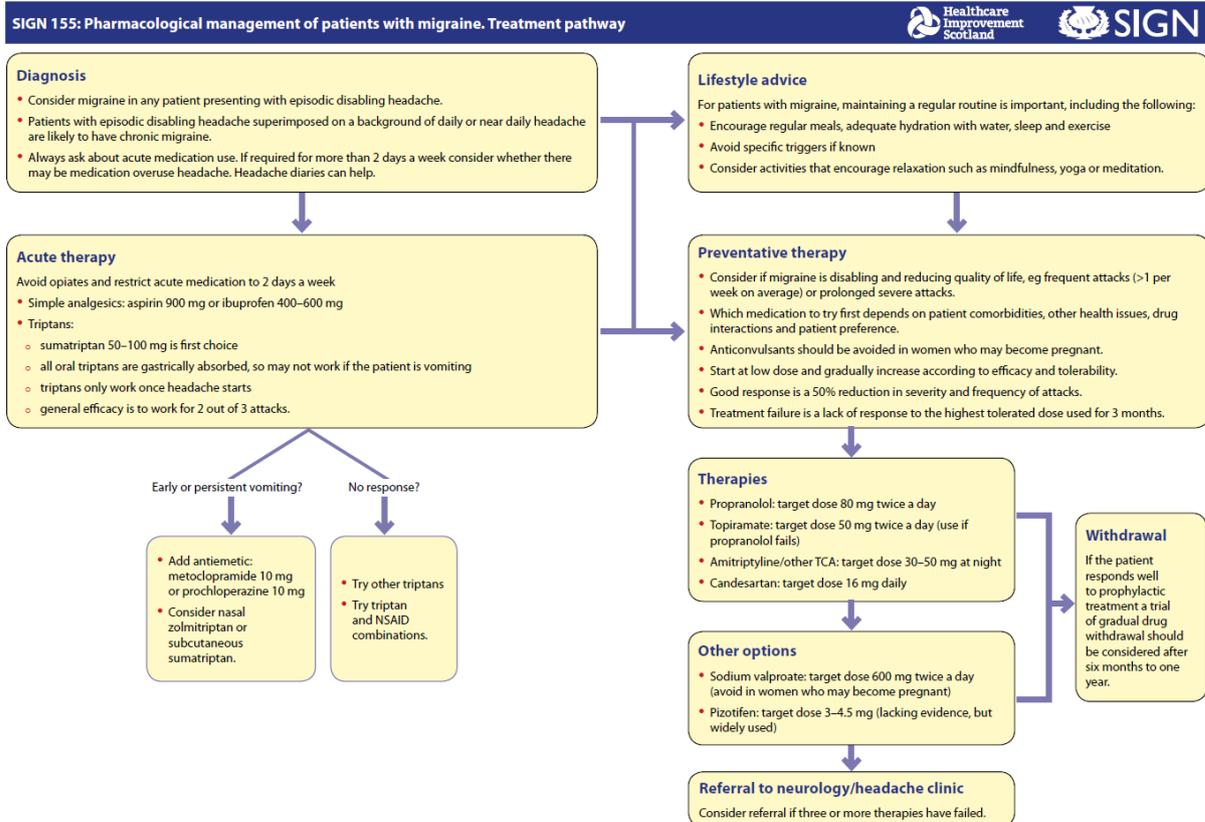
Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2011–2016. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.
- Literature search for patient issues: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl and PsycINFO, and the results were summarised by the SIGN Patient Involvement Officer and presented to the guideline development group.

LoE & GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Pharmacological prevention of migraine



4.2 BETA BLOCKERS

Empfehlung: Propranolol (80–160 mg daily) is recommended as a first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

A well-conducted systematic review identified a large number of trials on the use of beta blockers for prophylaxis of migraine, mostly from the 1980s. The individual trials were rated as low quality and of short duration (<3 months). [46] Propranolol (80–160 mg) reduced the frequency of episodic migraine by $\geq 50\%$ compared to placebo (NNT=4, 95% CI 3 to 7). [46] Metoprolol (200 mg daily, slow release) reduced migraine severity, but no consistent benefits in reduction of migraine frequency or use of acute analgesics was shown. [46] Atenolol 50–200 mg daily was reported to reduce frequency of episodic migraine and use of acute therapies. [46] Direct comparative trials of the effectiveness of propranolol with other medications used for migraine prevention in patients with episodic and chronic migraine were of low quality due to risk of bias and failure to analyse data according to intention-to-treat principles. Within these constraints the likelihood of a 50% reduction in headache frequency did not differ between propranolol and topiramate. Propranolol was better than nifedipine but there was no clear evidence to suggest it was better than other beta blockers such as metoprolol and timolol. Similarly there was no difference when compared to amitriptyline or nortriptyline. The use of combined tricyclic antidepressant and propranolol was no better than propranolol monotherapy. [46] Propranolol use led to treatment side effects more commonly than placebo and specific adverse events leading to discontinuation included nausea (43 per 1,000 treated) and diarrhoea (89 per 1,000 treated). [46] However, it is a well-established therapy and is widely used in NHSScotland. Beta blockers should be used with caution if the patient has a history of asthma. [17] Patients using rizatriptan and propranolol should be given a maximum dose of 5 mg rizatriptan as propranolol increases the plasma concentration of rizatriptan. Rizatriptan should not be taken within two hours of taking propranolol. [17] (LoE: 1++)

4.3 TOPIRAMATE

Empfehlung: Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Before commencing treatment women who may become pregnant should be advised of the associated risks of topiramate during pregnancy, the need to use effective contraception and the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

Three systematic reviews reported on the efficacy of topiramate compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine. [46-48] Pooled analysis from nine RCTs (1,700 patients; treatment duration 4–52 weeks) comparing topiramate to placebo reported use of topiramate resulted in twice as many patients reporting a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency (RR 2.02, 95% CI 1.57 to 2.60; NNT=4, 95% CI 3 to 6), one less headache per 28 days and an improvement in quality of life outcomes. [48] In patients with chronic migraine, low-quality evidence suggests that topiramate reduces monthly migraine days, frequency of associated symptoms and is more effective in reducing monthly migraine attacks by 25% when compared to placebo. [46] Topiramate also improved quality of life and migraine-related disability scores. [46] Topiramate at doses of 50–200 mg daily is effective in reducing monthly migraine frequency and monthly migraine days by 50% or more (absolute reduction of five migraine days/month for topiramate at a dose of 100 mg/day). [46] Meta-analysis of three trials that used multiple doses of topiramate demonstrated that 200 mg daily is no more effective than 100 mg daily. [48] Improvement in quality of life measures, general health status, self-reported vitality and use of acute drugs was also reported. [46] In seven trials of topiramate versus active comparators (amitriptyline, flunarizine, propranolol, sodium valproate and relaxation) topiramate was found to be no better than any comparator except for a small, but significant, benefit over sodium valproate. However, these trials were underpowered and further evidence is needed to confirm these findings. [48] (LoE: 1++)

Topiramate 100 mg daily was associated with a higher rate of adverse events than placebo, although these were mild to moderate. [47, 48] Adverse effects include nausea, paraesthesia, anorexia and weight loss. [47-49] Cognitive adverse effects are common, vary in severity, tend to be dose-related and often define drug tolerability. [50] As depression is also a common side effect, topiramate should be used with caution in patients with depression. [17] Exposure to topiramate during the first trimester of pregnancy has an increased risk of abnormal oral cleft development in infants (OR 6.2, 95% CI 3.13 to 12.51). [51] It should not be used by women who are breastfeeding as it can be present in breast milk. [17] (LoE: 1++, 1+, 4)

4.4 TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

Empfehlung: Amitriptyline (25–150 mg at night) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: In patients who cannot tolerate amitriptyline a less sedating tricyclic antidepressant should be considered.

TA systematic review reported patients with episodic migraine (on average 4.7 migraines per month) treated with tricyclic antidepressants (TCAs) experienced a reduction of 1.4 headaches per month. [52] Study duration varied from four to 24 weeks and the studies were rated as having a high risk of bias. [52] The average dose of TCA used was 50% of the maximum dose (eg the dose range for amitriptyline was 10 mg to 150 mg with a pooled mean dose of 80 mg). In most studies doses were titrated. There was some evidence that higher doses resulted in greater benefit but the difference between higher and lower doses was not significant. Patients with episodic migraine taking TCAs had an 80% chance of a 50% improvement in headaches (RR 1.80, 95% CI 1.24 to 2.62) compared to placebo. There was a small ongoing reduction in headache frequency with continued treatment with TCAs. [52] (LoE: 1++, 1+)

A further meta-analysis found that amitriptyline (100 mg) was more effective than placebo in achieving a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency but more so in those with higher headache frequencies. This was based on low-quality evidence. [46] In comparative trials, low-dose (eg an average amitriptyline dose of 50 mg) TCAs were more likely to produce at least a 50% improvement in episodic migraine headache frequency than SSRIs. Studies comparing beta blockers and TCAs, amitriptyline and topiramate, and amitriptyline and flunarizine found no difference in the likelihood of gaining a 50% reduction in headache attacks. However there are relatively few trials and most were underpowered to assess clinical equivalence. [46] (LoE: 1++)

Across 37 studies of various TCAs, only dry mouth and drowsiness were reported as more frequent in the TCA group than the placebo group. Some TCAs are less sedating than others. [17] Withdrawal from treatment due to an adverse event was similar between patients taking placebo or TCA. [52] (LoE: 1+)

4.6 SODIUM VALPROATE

Empfehlung: Sodium valproate (400–1,500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Prescribers should be aware that sodium valproate is associated with an increased risk of foetal malformations and poorer cognitive outcomes in children exposed to valproate in utero. For women who may become pregnant sodium valproate should only be considered as a prophylactic treatment when:

- other treatment options have been exhausted
- patients are using adequate contraception.

Before commencing treatment women should be informed of:

- the risks associated with taking valproate during pregnancy
- the risk that potentially harmful exposure to valproate may occur before a woman is aware she is pregnant
- the need to use effective contraception
- the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

GOOD-PRACTICE POINT: When prescribing sodium valproate for women who may become pregnant check the MHRA website for current advice. The MHRA checklist must be used (see Annex 4).

For patients with episodic migraine, sodium valproate is more effective than placebo providing a $\geq 50\%$ reduction in headache frequency over eight to twelve weeks (RR 2.83, 95% CI 1.27 to 6.31; NNT=3, 95% CI 2 to 9) in pooled data from two small trials (n=63), using doses ranging from 400–1500 mg daily. [56] There was no difference in efficacy when compared to flunarizine, and sodium valproate 500 mg was not as effective as high-dose topiramate (400 mg) in pooled analysis of two small trials. [56] There was variable reporting on adverse effects in the trials included in the Cochrane review. Those reported were mild but common and included fatigue, dizziness, tremor and weight gain. [56] Children exposed to sodium valproate in utero are at high risk of serious developmental disorders and congenital malformations, so it should not be used by pregnant women. [57] Sources of further advice for prescribing sodium valproate for women who may become pregnant are available in section 7.2 and the MHRA patient information card and checklist can be found in Annex 4. Sodium valproate is unlicensed for the treatment of patients with migraine (see section 1.3.2). (LoE: 1++)

4.7 CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Empfehlung: Flunarizine (10 mg daily) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Low-quality studies, mostly from the 1980s and of variable design and size, reported some, but not consistent, benefit from verapamil, nimodipine, nifedipine or nicardipine over placebo in patients with episodic or chronic migraine. [46, 53] (LoE: 1++, 1+)

Meta-analysis of seven trials of flunarazine at a dose of 10 mg daily reported a moderate benefit in patients with episodic migraine compared to placebo. The standardised mean difference (SMD) for reduction in headache frequency was -0.60 (95% CI -1.2 to 0.005) at eight weeks and -0.84 (95% CI -1.3 to 0.34) at 12 weeks. No significant benefit was found at four weeks.⁵³ The trials included in the meta-analysis were small. (LoE: 1+)

Comparative trial data was limited, but there is some evidence that flunarazine has similar efficacy to propranolol, topiramate and sodium valproate. [53, 58] (LoE: 1++)

Flunarazine is often well tolerated.⁵⁸ Depression is a possible side effect, so it should be used with caution in patients with depression. [58, 59] [...] Clinicians should be familiar with the side-effect profile. [59]

4.13 BOTULINUM TOXIN A

Empfehlung: Botulinum toxin A is not recommended for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine.

Empfehlung: Botulinum toxin A is recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have been appropriately treated with three or more oral migraine prophylactic treatments.

GOOD-PRACTICE POINT: Botulinum toxin A should only be administered by appropriately trained individuals under the supervision of a headache clinic or the local neurology service.

Systematic reviews on the efficacy of botulinum toxin A are based mainly on two large multicentre RCTs, the Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 1 and PREEMPT 2. Both trials were conducted in patients with chronic migraine over 24 weeks. Patients received two sets of injections at 12 week intervals, followed by an open label phase. [46, 66, 67] In PREEMPT 1 the primary endpoint of reduction in headache episodes from baseline compared to placebo was negative. However, there was significant reduction in secondary endpoints of headache days with botulinum toxin A versus placebo (-7.8 v -6.4; p=0.006) and migraine days (-7.6 v -6.1; p=0.002). [68] In PREEMPT 2 the primary endpoint was changed (prior to completion of the trial and before analysis) to reduction in headache days. It was stated that this was a better measure than headache episodes in patients with chronic migraine due to the prolonged, continuous nature of their headaches. There was a significant reduction in both headache days for botulinum toxin A versus placebo (-9.0 v -6.7; p<0.001) and migraine days (-8.7 v -6.3; p<0.001) compared with baseline. There was also a significant reduction in headache episodes in PREEMPT 2 for botulinum toxin A versus placebo (-5.3 v -4.6; p=0.003). [69] Post hoc analysis of pooled data from both trials of those patients who had previously used three or more migraine preventatives reported a bigger difference, compared to placebo, in headache days and migraine days for botulinum toxin A (-7.4 v -4.7; p<0.001) and migraine days (-7.1 v -4.3; p<0.001) compared with baseline. [70] (LoE: 1++, 1+)

In both PREEMPT trials about two thirds of the patients overused abortive treatments. In such patients MOH should be addressed first (see section 5). However, in patients where treatment of MOH has been unsuccessful, botulinum toxin A should still be considered. A meta-analysis of trials of patients with episodic migraine or tension-type headache found no difference in efficacy compared to placebo. [66] (LoE: 1+)

Five individual RCTs provided low-strength evidence about the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus other drugs for chronic migraine prevention in 350 adults ages 18–65 with 12–24 migraine

days per month. No significant differences in likelihood of migraine prevention or improvement in migraine disability assessment were found for botulinum toxin A compared to topiramate. Absolute scores of the Headache Impact Test were significantly better with topiramate than botulinum toxin A, however, the need for acute drugs did not differ between the two. A single RCT examined the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus divalproex sodium and found no differences between the two drugs for migraine prevention, migraine-related disability, or quality of life. [46] (LoE: 1++)

Adverse events were slightly more common in patients injected with botulinum toxin A compared to placebo (RR 1.25, 95% CI, 1.14 to 1.36), although they were not more likely to withdraw from the study as a result. Adverse events included ptosis, muscle weakness, neck pain and stiffness, paraesthesia and skin tightness. [46, 66] (LoE: 1++, 1+)

Botulinum toxin A (Botox®) has been accepted with restricted use in NHSScotland for adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least eight days are with migraine) whose condition has failed to respond to ≥ 3 prior oral prophylactic treatments, where medication overuse has been appropriately managed. [70] This was based on clinical effectiveness and a cost-utility analysis (Markov model) which compared botulinum toxin A to best supportive care, over a three-year time horizon. [...] Botulinum toxin A is required to be administered by appropriately trained personnel in hospital specialist centres, which may have implications for service delivery.

4.15 CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies are in development for the treatment of patients with migraine. Four well-conducted phase 2 RCTs on CGRP monoclonal antibodies for patients with frequent episodic migraine were identified. [75-78] All four showed that the treatment was more effective than placebo and safe. Few adverse effects were reported. Two phase 3 RCTs on CGRP monoclonal antibodies were identified, one in patients with episodic migraine and one in patients with chronic migraine. [79, 80] Both showed that treatment was more effective than placebo and safe. Assessment by regulatory bodies and results from further phase 3 trials are awaited. (LoE: 1+, 1++)

One phase 2 study on the CGRP receptor antagonist telcagepant was identified. [81] The trial was terminated early due to hepatotoxicity concerns in two patients. (LoE: 1+)

4.16 MENSTRUAL MIGRAINE PROPHYLAXIS

The drop in oestrogen just prior to menstruation is a known trigger for migraine and in women migraine is more frequent, more severe and harder to treat just before and during menstruation. [11, 12] In some women migraine only occurs (pure menstrual migraine) or predominantly occurs (menstrually-related migraine) from two days before the start of bleeding until three days after. In these women perimenstrual strategies may be used instead of, or in addition to, standard, continuous prophylaxis. The menstrual cycle has to be regular for treatment to be effective.

NICE, 2012 [16,17,18].

Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults
National Institute for Health and Care Excellence

Siehe auch: NICE, 2015 [16] Addendum to Clinical Guideline 150, Headaches in over 12s:
diagnosis and management

Zielsetzung

To develop a clinical guideline for the diagnosis and management of headaches in adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update November 2015 & February 2020.
- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft teilweise zu/unklar;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE; Embase; The Cochrane Library was searched for all intervention questions; Cinahl for diaries, treatment questions and patient information; PsycINFO for education and self-management programmes, psychological therapies, medication over use headaches and patient information; AMED for non-pharmacological treatment of headaches. All searches were updated on 13 March 2012. Update on 16 January 2015: CDSR (Wiley); Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley); HTA database (Wiley); CENTRAL (Wiley); EBM Reviews (Ovid); MEDLINE (Ovid); MEDLINE In-Process (Ovid); EMBASE (Ovid).

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR bilden sich in den Formulierungen ab "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und die Ergebnisse in Tabellen dargestellt.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlungen der LL basieren unter anderem auf ökonomische Überlegungen, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Migraine with or without aura

Prophylactic treatment

1.3.17 Offer topiramate or propranolol [12] for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception if needed. [2015]

Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG agreed that change in patient reported migraine days is the most important outcome for decision making. Responder rate was also considered to be important. The evidence was based on low to high quality evidence. The trials of topiramate and propranolol included people from age 12 and above. One of the topiramate studies investigated people with chronic migraine defined as having >15 headaches per month, the rest of the studies included people who had <15 headaches per month, the average being around 6. There was also some evidence for telmisartan from one small study (low quality evidence). The

GDG agreed that this evidence wasn't strong enough to form a recommendation for an off-license treatment. The evidence for gabapentin was for change in migraine frequency and intensity and therefore could not be included in the network meta-analysis. However, there was moderate quality evidence for reduction in migraine frequency and intensity compared to placebo. The recommendations are based on studies investigating treatment for between 3 and 6 months. The evidence for longer term use showed no maintained benefit (moderate to high quality). The economic evidence has direct applicability and minor limitations.

Trade off between clinical benefits and harms

The risks and benefits of topiramate, propranolol and their other options should be discussed with the person. By the end of the discussion, they should understand their risk of migraine recurrence and severity with each option and their risk of adverse effects. Prescribers should consult the summary of product characteristics (SPC) and the latest BNF to familiarise themselves with side effects, contraindications and the availability of once-daily dosage forms. For women of child-bearing age not on appropriate contraceptives beta-blockers should be used in preference to topiramate.

Siehe auch 2.6 Evidence to recommendations.

1.3.18 Consider amitriptyline [13] for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. [new 2015]

1.3.19 Do not offer gabapentin for the prophylactic treatment of migraine. [new 2015]

2.6 Evidence to recommendations [new 2015]

Relative value of different outcomes & Quality of evidence

The Committee valued the outcome 'change in migraine/headache days' highly because it incorporates both migraine frequency and duration, and so was considered a good estimate of the effectiveness of prophylactic medication because either a reduction in the frequency or duration of migraine is a valuable outcome for patients. The outcome 'change in migraine/headache days' was therefore prioritised for network metaanalysis and formed the basis of the economic model. 50% responder was considered important as a 50% reduction in migraine frequency is considered an adequate response to prophylactic medication clinically. Migraine severity was valued highly because the severity of migraine was considered to be an important outcome for patients, which is not captured by measures of frequency or duration; a prophylactic medication could be considered useful even if it had no effect on migraine frequency, but reduced the severity of attacks. Quality of life was valued less highly as the Committee considered that this outcome was difficult to accurately measure and would be reflected in the 3 critical outcomes. Likewise, change in migraine/headache frequency and change in acute medication use were valued less highly because they were considered likely to be reflected in the critical outcomes. The network meta-analysis for the outcome 'change in migraine days' was overall low in quality; many of the trials had large dropout rates and the effect estimates for many of the interventions were associated with high degrees of uncertainty. In particular, the 95% credible intervals (which, like confidence intervals for traditional analysis give an estimate of the precision of an effect) for the mean difference in change in migraine days between amitriptyline and placebo were wide and encompassed 0. The consistency between direct and indirect evidence could not be assessed because there were no loops in the network (other than one formed by a single 3-arm trial). However, the effect estimates for the network meta-analysis and pair-wise analyses were broadly consistent. All trials that formed the network metaanalysis were double blind, which strengthened the certainty in the evidence, and the network meta-analysis allowed coherent comparison between multiple treatments. Evidence from pair-wise analysis was of variable quality, ranging from high to very low. Drop-out rates were often high, and analysis was not always based on the intention to treat principle, leading to serious risk of bias. Much of the evidence was collected in secondary care settings outside of the UK, and there was no evidence from UK primary care settings. The Committee noted that the majority of patients with migraine would be cared for in a primary care setting, and so considered the applicability of the evidence to this setting. The Committee concluded that although there may be some differences in criteria for the initiation of prophylactic treatment across healthcare systems, the patients

in the trials were likely to be broadly similar to those typically encountered in UK practice (although the Committee did not review evidence for this), and so the evidence was generalisable. Evidence on serious adverse events was of very low quality across comparisons, largely due to the small number of serious adverse events in all study groups leading to high degrees of uncertainty in the effect estimates.

Trade-off between benefits and harms

The review did not identify evidence of a harmful effect for any of the medicines identified. However, the evidence on serious adverse events was often absent or of very low quality. The Committee noted that side effects were likely to occur for all of the medicines identified, and that the side effect profile differed for each medicine. This, as well as the patient's co-morbidities and pregnancy potential should be taken into account when offering prophylactic treatment. Overall, the Committee considered that evidence supported the use of topiramate and propranolol as effective treatments for the prevention of migraine across a range of outcomes, and so these medicines should be offered for the prophylaxis of migraine. The Committee also judged that overall, evidence also favoured amitriptyline as a possible treatment, although the evidence was less certain. There was a single trial comparing topiramate and amitriptyline which was included in the network and pairwise analyses. Evidence from the pairwise analysis suggested that topiramate and amitriptyline had similar effectiveness, and indirect evidence suggested that amitriptyline was favoured over placebo, but with wide credible intervals that included 0. The Committee also noted that amitriptyline does not have a current marketing authorisation for migraine prophylaxis, whereas topiramate and propranolol do. The Committee therefore that the balance of evidence favoured amitriptyline less strongly than topiramate and propranolol and warranted a weaker recommendation. The topic expert members noted that topiramate, propranolol and amitriptyline had been successfully used in clinical practice for many years. They noted that the choice of medication may depend on individual patient preference and comorbidities, and the acceptability of side effects. In contrast to the evidence review for the original guideline, the current review identified evidence that gabapentin was not more effective than placebo in the prevention of migraine. The previous guideline considered a study by Di Trapani (2000) which was not included in the current review because the treatment period at the final dose was less than the 12 weeks specified in the review protocol (see the list of excluded studies in Appendix F). Two studies comparing gabapentin were included in the current review: 1 was a research report originally produced in 1990, but that only entered the public domain subsequent to the publication of the previous guideline (Feuerstein 1990), and the second was a study reported subsequent to the previous guideline (Silberstein 2013). The previous NICE guideline on headaches recommended that gabapentin was considered for migraine prophylaxis if topiramate and propranolol were ineffective or unsuitable, and this has been implemented in clinical practice. The committee therefore believed that in the light of the new evidence for the ineffectiveness of gabapentin, a specific recommendation stating that gabapentin should not be used for migraine prophylaxis should be made. The Committee considered that the evidence for levetiracetam and divalproex sodium/sodium valproate was not sufficiently strong to support a positive recommendation for these medicines. There was some evidence favouring levetiracetam, but this was from a single small study, and the outcome 'change in migraine/headache days' was not reported, so the medicine could not be included in the network meta-analysis. There was also possible evidence favouring divalproex sodium in adults (but not young people). However, it was not clear whether the evidence for a difference in effectiveness across age groups was robust, and if the data from both age groups was combined in a single analysis the evidence for a beneficial effect of divalproex sodium was much less robust, with 95% confidence intervals crossing the line of no effect. Evidence for other medicines included in the review was either absent, of low or very low quality or only included a small number of outcomes. The Committee therefore agreed that no recommendations could be made for these medicines (angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, antidepressants except amitriptyline, centrally-acting alpha adrenergic receptor agonists, calcium channel blockers, betablockers except propranolol, antiepileptics except topiramate, other serotonergic modulators and NMDA receptor antagonists).

Other considerations

The topic-expert committee members noted that many of the medicines (including topiramate, sodium valproate, gabapentin and levetiracetam) were associated with high teratogenicity which meant that they are contraindicated in pregnancy. Consequently the Committee agreed that recommendation 1 (which

was unchanged from the previous version of the guideline in 2012) should continue to include specific reference to advising women of childbearing age of the risk of fetal malformations and the effect of topiramate on the effectiveness of hormonal contraception.

1.3.20 If both topiramate and propranolol [12] are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. [2012, amended 2015]

Quality of Evidence

Acupuncture: The evidence reviewed (see chapter 17) was moderate to low quality. All included studies were single blind as the person administering treatment was not blinded to treatment group, however the participants and assessors were blinded. All evidence reviewed was for traditional Chinese medicine approach to acupuncture compared to sham acupuncture. The effect size reported was good, with network meta-analysis showed acupuncture to be ranked joint second most effective treatment for reducing the number of migraine days. The economic evidence was based on an original economic model with minor limitations and direct applicability and on a published economic evaluation based on a RCT with minor limitations and partial applicability.

Trade off between clinical benefits and harms

Acupuncture: There were very little data on serious adverse events reported in the studies included in this review (see chapter 17). Treatment reactions after acupuncture needling are common. Serious adverse events, e.g. pneumothorax can occur. This risk however is small.

1.3.21 For people who are already having treatment with another form of prophylaxis and whose migraine is well controlled, continue the current treatment as required. [2012, amended 2015]

Relative values of different outcomes & Quality of evidence

This recommendation was based on GDG consensus opinion.

Trade off between clinical benefits and harms

For risks associated with other forms of prophylaxis for migraine, prescribers should refer to the summary of product characteristics (SPC) or BNF looking at side effects, contraindications, dosage regimens and costs.

Other considerations

The GDG considered that there may be other prophylactic treatments, such as amitriptyline, pizotifen, sodium valproate, lisinopril and losartan which are in regular use and are effective for some people, although no evidence was identified in this review. Pizotifen is particularly used for prophylaxis in children and young people. This was noted as an absence of evidence, not evidence that such treatments are ineffective. The GDG made research recommendations for trials to evaluate the use of amitriptyline and pizotifen and this is outlined in more detail in Appendix M. During the development of the Headaches clinical guideline the NICE technology appraisal programme has published guidance on Botox (Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine). This is a treatment option for people with chronic migraine.

1.3.22 Review the need for continuing migraine prophylaxis 6 months after the start of prophylactic treatment. [2012]

Relative values of different outcomes & Quality of evidence

All evidence reviewed was for 3-6 months treatment. This recommendation was based on GDG consensus opinion.

Trade off between clinical benefits and harms

The aim of prophylaxis is to reduce the frequency and severity of migraine. Continuing to take treatment when it is no longer required puts the patient at risk of side effects and drug interactions.

Other considerations

The GDG experience is that people are able to stop prophylaxis after 6 months of treatment and have continued benefit from the prophylactic treatment. They considered that all people on prophylactic treatment should have their need to continue treatment reviewed at 6 months.

1.3.23 Advise people with migraine that riboflavin (400 mg [14] once a day) may be effective in reducing migraine frequency and intensity for some people. [2012]

Relative values of different outcomes & Quality of evidence

The GDG agreed that responder rate should be considered the most important outcome. This recommendation is based on moderate quality evidence from one outcome (responder rate). No economic evidence was found on this question.

Trade off between clinical benefits and harms

Decrease in migraine frequency and intensity and increase in responder rate needs to be balanced against the adverse events that may be attributed to riboflavin.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2020)
am 18.08.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	(migrain*):ti,ab,kw
3	(hemicrania*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.08.2020

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	hemicrania*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
---	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.08.2020

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	hemicrania*[Title/Abstract]
4	"Headache Disorders, Primary"[Mesh:NoExp]
5	"Headache Disorders"[Mesh:NoExp]
6	headache[MeSH Major Topic]
7	headache*[Title]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt])

Referenzen

1. **Alasad YW, Asha MZ.** Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:105900.
2. **Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B.** Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(1):239-250.
3. **Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al.** Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20(1):57.
4. **Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al.** Safety and efficacy of fremanezumab for the prevention of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:435.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 01.08.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Mai 2019 / 19. September 2019 - Erenumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-411/2019-09-19_Geltende-Fassung_Erenumab_D-407.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. November 2019 - Fremanezumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-462/2019-11-07_Geltende-Fassung_Fremanezumab_D-460.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 - Galcanezumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-450/2019-09-19_Geltende-Fassung_Galcanezumab_D-445.pdf.
9. **Gklinos P, Mitsikostas DD.** Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420918088.
10. **Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al.** Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd011616. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>.
11. **Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, et al.** Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open* 2019;9(7):e027953.

12. **Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al.** The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2017;18(1):42.
13. **Huang IH, Wu PC, Lin EY, Chen CY, Kang YN.** Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Mol Sci* 2019;20(14).
14. **Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al.** Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(3):e0212785.
15. **Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al.** Erenumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Drugs* 2019;79(4):417-431.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Addendum to clinical guideline 150, Headaches in over 12s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 09.09.2020]. (Clinical guideline addendum; Band 150.1). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/addendum-pdf-188258223>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Headaches: diagnosis and management of headaches in young people and adults [online]. Last updated: 2015. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 18.08.2020]. (Clinical Guideline; Band 150). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-pdf-188258224>.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2016 – Headaches in over 12s: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG150 [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/surveillance-report-2016-headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-2012-nice-guideline-cg150-pdf-3526630887157>.
19. **Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C.** The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;186:105428.
20. **Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al.** Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):58.
21. **Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):6.
22. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of migraine [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2018. [Zugriff: 18.08.2020]. (SIGN Publication; Band 155). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf>.
23. **Shen B, Wang L.** Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *J Integ Neurosci* 2020;19(1):201-208.
24. **Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M.** Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;160(4):762-772.

25. **Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, et al.** Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 2019;39(9):1164-1179.
26. **Zhao X, Xu X, Li Q.** Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020.
27. **Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X.** The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2018;39(12):2097-2106.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-231**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.09.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der
“Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“? Wie sieht die
Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zur Prophylaxe von Migräne sollten zunächst nicht-medikamentöse Verfahren empfohlen werden, zum Beispiel Entspannungstechniken, Ausdauertraining, Verhaltenstherapie und regelmäßige und ausreichende Schlafphasen. Die Wirksamkeit dieser nicht-medikamentösen Maßnahmen ist vermutlich vergleichbar mit der medikamentösen Migräneprophylaxe, zumindest für Entspannungstechniken ist dies gezeigt worden (1). Wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind, wird mit dem Patienten die Möglichkeit einer medikamentösen Migräneprophylaxe besprochen. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen, dabei sollten realistische Therapieziele und potentielle Nebenwirkungen der Medikation gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine medikamentöse Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat oder eine Einnahme von Analgetika an zehn oder mehr Tagen pro Monat. Es wird geschätzt, dass bei mindestens jedem vierten Patienten mit Migräne eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorliegt (2). Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist jedoch häufig unbefriedigend: bis zur Einführung der monoklonalen Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab standen lediglich Wirkstoffe zur Verfügung, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden und deren Nebenwirkungen und begrenzte Wirksamkeit durch eine Adhärenzrate von unter 30 % nach sechs Monaten illustriert wird (3).

Es empfiehlt sich, zunächst eines der für diese Indikation zugelassenen oral einzunehmenden Arzneimittel zu verwenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramat. Auch die Wirksamkeit von Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen. Valproinsäure ist im Rahmen von Off-label-Use verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter aber wegen Teratogenität nicht eingesetzt werden. Keines dieser Arzneimittel weist einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei Migräne auf (4;5). Die Selektion des Arzneimittels richtet sich vielmehr nach den potentiellen Nebenwirkungen: die Wahl sollte auf ein Arzneimittel fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist oder sogar therapeutisch genutzt werden kann. Die Wirkung sollte mittels eines Kopfschmerzkalenders 2–3 Monate nach Erreichen der tolerablen Zieldosis evaluiert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit (das heißt in der Regel, wenn die Häufigkeit der Migränetage nicht um mindestens 50 % sinkt) oder bei Unverträglichkeit sollte auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden. Eine Verordnung eines monoklonalen Antikörpers zur Migräneprophylaxe ist gemäß dem Beschluss des G-BA möglich, wenn mindestens fünf Wirkstoffe aus den vier verfügbaren, zugelassenen pharmakologischen Gruppen (Betablocker, Antiepileptika, Kalziumantagonisten, SSRI) nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen oder Warnhinweise gegen deren Einnahme bestehen. Bei Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich nicht auf eine Therapie mit Onabotulinumtoxin Typ A angesprochen haben. Bisher liegt in der EU für drei monoklonale Antikörper eine Zulassung zur Prophylaxe von Migräne

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.09.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat vor: Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®). Die Applikation erfolgt subkutan vierwöchentlich bei Erenumab und Galcanezumab. Bei Fremanezumab ist alternativ zu einer monatlichen Applikation auch eine vierteljährliche Gabe möglich; die Studienlage spricht für eine vergleichbare Wirksamkeit beider Applikationsintervalle von Fremanezumab. Da bei den monoklonalen Antikörpern keine Aufdosierung erforderlich ist, kann die Wirksamkeit 2–3 Monate nach Therapiebeginn (und somit etwas rascher als bei den aufzudosierenden oralen Migräneprophylaktika) evaluiert werden. Wenn nach drei Monaten kein befriedigender Therapieeffekt vorliegt, sollte die Behandlung beendet werden. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffen zur Migräneprophylaxe (6;7). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz scheinen die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch vorteilhaft zu sein. Daten, die einen direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ermöglichen, liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist erheblich erschwert, da die Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % als Endpunkt in den verschiedenen Zulassungsstudien auf verschiedene Arten berechnet wurde (8). Ob bei Versagen des CGRP-Antagonisten Erenumab ein Therapieversuch mit einem CGRP-Rezeptorantagonisten (Galcanezumab oder Fremanezumab) und vice versa sinnvoll ist, ist unklar (9). Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte nach 6–9 Monaten unterbrochen werden, um zu überprüfen, ob sie noch notwendig ist.
Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (10). 22,3 % der Patienten erhielten mindestens eine Verordnung eines für die Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoffs bzw. Valproinsäure; bei Patienten mit komplizierter Migräne (einschließlich chronischer Migräne) war dies bei 38,0 % der Fall. Am häufigsten wurden Betablocker verordnet (53,8 %), vermutlich jedoch bei vielen Patienten mit internistischer Indikation und nicht primär als Migräneprophylaxe. Nur wenigen Patienten (4,0 %) wurden mehr als ein zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff bzw. Valproinsäure verordnet. In einer weiteren epidemiologischen Studie nahmen nur 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetagen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (11).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Eine Sonderstellung nimmt die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne ein, für die neben den drei in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörpern lediglich Topiramaten und Botulinumtoxin Typ A zugelassen sind. Für andere, bei der episodischen Migräne nachweisbar wirksame Migräneprophylaktika ist die Studienlage hinsichtlich der chronischen Migräne unzureichend (12). Dennoch ist eine Verordnung eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe bei chronischer Migräne gemäß dem Beschluss des G-BA nur möglich, wenn mindestens fünf Wirkstoffe aus den vier verfügbaren, zugelassenen pharmakologischen Gruppen (Betablocker, Antiepileptika, Kalziumantagonisten, SSRI) und zusätzlich eine Therapie mit Onabotulinumtoxin Typ A nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn gegen deren Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen.

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.09.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
Literatur
1. Holroyd KA, Penzien DB: Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. <i>Pain</i> 1990; 42: 1-13.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al.: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. <i>Neurology</i> 2007; 68: 343-349.
3. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al.: Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. <i>Cephalalgia</i> 2015; 35: 478-488.
4. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al.: A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. <i>PLoS One</i> 2015; 10: e0130733.
5. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC: Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013: CD010611.
6. Diener HC: CGRP antibodies for migraine prevention - new kids on the block. <i>Nat Rev Neurol</i> 2019; 15: 129-130.
7. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD: Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. <i>Headache</i> 2019; 59 Suppl 2: 20-32.
8. Tfelt-Hansen P, Diener HC, Steiner TJ: Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. <i>Cephalalgia</i> 2020; 40: 122-126.
9. Diener HC, May A et al.: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Ergänzung der Leitlinie AWMF-Registernummer 030/057; online: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 11. September 2020), 2019.
10. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A et al.: Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. <i>J Headache Pain</i> 2020; 21: 85.
11. Katsarava Z, Mania M, Lampl C et al.: Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. <i>J Headache Pain</i> 2018; 19: 10.
12. Diener HC, Gaul C, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie (Ergänzung: Oktober 2019). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer 030/057; online: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 11. September 2020), 2018.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Kontaktdaten

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Abstimmung mit DEGAM

Indikation gemäß Beratungsantrag

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der
"Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat"? Wie sieht die
Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard zur prophylaktischen Therapie von Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat ist in der Leitlinie zur Behandlung der Migräne der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) gemeinsam erstellt mit der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) niedergelegt (Diener et al. 2018, Diener et al. Addendum 2019). Die Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Therapie sind in einer Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) dargestellt (Kropp et al. 2017).

Bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat kann eine Migräneprophylaxe erfolgen. Die Entscheidung über den Beginn einer Migräneprophylaxe sollte sich dabei nicht nur auf die absolute Anzahl der Attacken pro Monat beschränken. Grundlage der Indikationsstellung sind Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität, das Risiko für das Entstehen des Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch, Ansprechen und Verträglichkeit der Akuttherapie der Migräneattacken sowie besondere Situationen (wie hemiplegische Aura oder migränöser Hirninfarkt).

Die Basis der prophylaktischen Behandlung ist eine Edukation der Patienten über das Erkrankungsbild und die Möglichkeiten einer nichtmedikamentösen und einer medikamentösen Prophylaxe. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren stellen die Basismaßnahme dar. Medikamentöse prophylaktische Therapien sollten falls nötig immer in Kombination mit nichtmedikamentösen Therapieverfahren angewendet werden. Empfohlen werden regelmäßiger aerober Ausdauersport, verhaltenstherapeutische Maßnahmen wie Entspannungsverfahren, Biofeedback, psychologische Schmerztherapie mit Schmerzbewältigung und Stressmanagement, bei Indikation eine kognitive Verhaltenstherapie. Ein Cochrane-Review sieht bei insgesamt moderater Evidenzlage Belege für eine Wirksamkeit von Akupunktur in der Prophylaxe der Migräne.

In der medikamentösen Prophylaxe werden Medikamente mit guter Evidenz und Medikamente mit geringerer Evidenzlage unterschieden. Darüber hinaus muss der Zulassungsstatus der Medikation berücksichtigt werden. Zu den Medikamenten mit guter Evidenz zählen die Betablocker Propranolol und Metoprolol, die beide für die Migräneprophylaxe zugelassen sind. Daten liegen auch für den Betablocker Bisoprolol vor, für den jedoch keine Zulassung zur Migräneprophylaxe besteht. Mit guter Evidenz zugelassen ist der Kalziumantagonist Flunarizin. Gute Evidenzlage besteht auch für Valproinsäure, die jedoch nicht für die Migräneprophylaxe zugelassen ist, auch der genehmigte off-label-Gebrauch ist mittlerweile soweit eingeschränkt, dass ein Einsatz in der Praxis praktisch kaum noch möglich ist. Mit

Kontaktdaten
<i>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Abstimmung mit DEGAM</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat
<p>guter Evidenz zugelassen ist das Antikonvulsivum Topiramat. Bei Vorliegen einer chronischen Migräne (das heißt es bestehen 15 oder mehr Kopfschmerztag im Monat von denen mindestens 8 die Kriterien einer Migräne erfüllen) weist OnabotulinumtoxinA eine gute Evidenz auf und ist für diese Indikation zugelassen. Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten mit geringerer Evidenzlage und ohne spezifische Zulassung zur Migränebehandlung bestehen aus dem Einsatz von Venlafaxin, Opipramol, ASS, dem ACE-Hemmer Lisinopril, dem Sartan Candesartan. Darüber hinaus können Magnesium, Vitamin B2 und kurzem Conenzym Q10 eingesetzt werden.</p> <p>Neu zugelassen sind die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Fremanezumab, Galcanezumab) sowie der monoklonale Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) zur migräneprophylaktischen Behandlung, wenn mindestens 4 Migräneattacken pro Monat bestehen. Alle drei Antikörper können zu Lasten der GKV verordnet werden, wenn die die Erstattungsvorgaben zur Vorbehandlung die durch den gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen wurden, berücksichtigt werden. Das Vorgehen zum, Einsatz der monoklonalen Antikörper ist im Addendum zur Leitlinie vom 16.12.2019 niedergelegt.</p> <p>Zur Versorgungspraxis in Deutschland liegen eingeschränkte Daten vor. Nur ein Teil der Patienten, bei denen die Indikation zur Migräneprophylaxe gestellt werden kann wird tatsächlich migräneprophylaktischer behandelt. Zahlen einer europäischen Umfrage ergaben für Deutschland, dass bei 38,5% der Patienten eine Migräne an ≥ 5 Tagen/Monat bestand und somit eine Indikation für eine Prophylaxe, diese aber nur in 2,4% der Fälle verordnet wurde (Katsarava et al., 2018) Patientendaten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zeigten, dass von 1031 Patienten ohne Prophylaxe ≥ 3 Kopfschmerzattacken bestanden und somit eine Indikation zur prophylaktischen Behandlung (Ziegeler et al., 2019). Diese Daten legen nahe, dass in Deutschland derzeit bezüglich des Einsatzes von nichtmedikamentösen und medikamentösen Migäneprophylaktika eine Unterversorgung besteht.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Die Auswahl einer Migräneprophylaxe erfolgt aufgrund folgender Kriterien: nachgewiesenes Nutzen-Risiko- und Kostenverhältnis unter Berücksichtigung der Lebensumstände der Ppatienten, der somatischen und psychischen Komorbidität sowie der Präferenzen der Patienten. Prädiktoren für das Ansprechens eines spezifischen Migräneprophylaktikums bei einer spezifischen Patientenpopulation sind nicht bekannt.</p> <p>Stattdessen werden Präparate nach ihrem Wirk- und Nebenwirkungsprofil eingesetzt. Betablocker sind weit verbreitet, werden sowohl von Primärversorgern (z.B. Hausärzten) als auch von Fachärzten für Neurologie oder Fachärzten unterschiedlicher Fachgebiete mit Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie breit eingesetzt. Für die Auswahl eines Betablockers zur Migräneprophylaxe spricht z.B. das gleichzeitige Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Hingegen stellen eine Bradykardie, eine Hypotonie sowie eine kardiale Reizleitungsstörung Kontraindikationen dar, die berücksichtigt werden müssen.</p>

Kontaktdaten
<i>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Abstimmung mit DEGAM</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
<p>Für Topiramamat konnte in Studien auch ein Wirksamkeitsnachweis bei Vorliegen einer chronischen Migräne sowie eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch erbracht werden, sodass diese Entitäten bei der Auswahl von Topiramamat Berücksichtigung finden. Topiramamat sollte nicht eingesetzt werden, wenn eine Nephrolithiasis besteht. Aufgrund der klinischen Erfahrungen wird Topiramamat bei Vorliegen einer Depression nur zurückhaltend und unter engmaschiger klinischer Kontrolle eingesetzt, da die psychische Komorbidität verschlechtert werden kann.</p> <p>Flunarizin führt häufig zur Gewichtszunahme, sodass das Ausgangsgewicht der Patienten bei der Indikationsstellung Berücksichtigung finden muss. Darüber hinaus besteht bei Flunarizin ein relevantes Risiko zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik, zugleich stellt dies auch eine manifeste Kontraindikation dar, sodass depressive Patienten aufgrund der klinischen Erfahrung möglichst nicht mit Flunarizin behandelt werden dürfen.</p> <p>Amitriptylin hat als häufige Nebenwirkung zur Gewichtszunahme weswegen das Ausgangsgewicht des Patienten bei der Indikationsstellung Berücksichtigung finden muss. Amitriptylin wirkt jedoch auch antidepressiv und schlafanstoßend, sodass es bei Vorliegen dieser psychischen Komorbiditäten günstig sein kann.</p> <p>Botulinumtoxin ist ausschließlich für die Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Darüber hinaus sollten zuvor bereits orale Prophylaktika wie zum Beispiel Betablocker oder Topiramamat versucht worden sein.</p> <p>Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP bzw. den CGRP-Rezeptor zeigen eine gute Verträglichkeit. Kriterien für die Auswahl eines spezifischen Präparates oder prädiktive Kriterien für ein mögliches Ansprechen der Präparategruppe insgesamt liegen nicht vor. Der Einsatz dieser Präparate wird im Wesentlichen durch die Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschusses mit der notwendigen Vorbehandlung bzw. dem Bestehen der Kontraindikation oder dem Auftreten von Nebenwirkungen beim vorausgegangenen Einsatz eines der beiden Betablocker Propranolol oder Metoprolol, des Antikonvulsivums Topiramamat, des Kalziumantagonisten Flunarizin, des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin sowie zusätzlich bei chronischer Migräne Behandlung durch Botulinumtoxin bestimmt.</p>
Literatur:
<p>Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.09.2020)</p> <p>Diener H.-C., May A. et al., Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.09.2020)</p>

Kontakt Daten
<i>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Abstimmung mit DEGAM</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. J Headache Pain 2018;19:10
Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine: Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. Schmerz. 2017;31(5):433-47
Linde K, Allais G, Brinkhaus B. Acupuncture for the prevention of episodic migraine Cochrane Database Syst Rev 2016:CD001218.
Ziegeler C, Brauns G, Jürgens TP, May A. Shortcomings and missed potentials in the management of migraine patients - experiences from a specialized tertiary care center. J Headache Pain 2019;20:86