

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eptinezumab (VYEPTI®)

Lundbeck GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.5.1 Studienergebnisse, die den Zusatznutzen begründen	15
1.5.2 Diskussion des medizinischen Zusatznutzens und Begründung	29
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	42
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Studienergebnisse, die den Zusatznutzen begründen	15
Tabelle 1-8: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b	18
Tabelle 1-9: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b, Sensitivitätsanalyse	19
Tabelle 1-10: 100 mg und 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Fragestellung b2); Ergebnisse nach Endpunkten (DELIVER), AMNOG Population b.....	22
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und beanspruchter Zusatznutzen.....	29
Tabelle 1-13: 100 mg Eptinezumab (DELIVER) vs. Fremanezumab (FOCUS) über den Brückenkompator BSC (Placebo), Beobachtungsdauer 12 Wochen, AMNOG Population b; Ergebnisse und Zusatznutzen.....	32
Tabelle 1-14: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; Woche 1 – 12; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b, Zusatznutzen.....	39
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	45
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab..... 16

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	<i>Adverse event of special interest</i> (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
CM	Chronische Migräne
EM	Episodische Migräne
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Zulassungsbehörde)
EQ-5D	Lebensqualitätsmessinstrument der EuroQoL-Gruppe
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
HIT-6	<i>Headache Impact Test-6</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICHD	<i>International classification of headache disorders</i> (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen)
IgG	Immunglobulin Typ G
IHS	<i>International Headache Society</i> (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MBS	<i>Most Bothersome Symptom</i>
MD	Mittelwertdifferenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MOH	<i>Medication Overuse Headache</i> (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)
MSQ	<i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire</i>
OR	Odds Ratio
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugter Begriff)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SOC	<i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse)
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> (visuelle Analogskala)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lundbeck GmbH
Anschrift:	Ericusspitze 2 20457 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	H. Lundbeck A/S
Anschrift:	Ottiliavej 9 2500 Valby Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eptinezumab
Handelsname:	VYEPTI®
ATC-Code:	N02CD05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42944
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 18004381
ICD-10-GM-Code	G43.- Migräne G43.0 Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne] G43.1 Migräne mit Aura [Klassische Migräne] G43.2 Status migraenosus G43.3 Komplizierte Migräne G43.8 Sonstige Migräne G43.9 Migräne, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I3594 Common-Migräne I3595 Gewöhnliche Migräne I3593 Migräne ohne Aura I81583 Abdominales Migräne-Syndrom I84488 Basiläre Migräne I3597 Echte Migräne I84600 Familiär-hemiplegische Migräne I3601 Hemiplegische Migräne I3598 Klassische Migräne I3599 Migraine accompagnée

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

I3600 Migräne im Basilarisgebiet
I84601 Migräne mit akut einsetzender Aura
I3596 Migräne mit Aura
I84648 Migräne mit Aura ohne Kopfschmerzen
I84644 Migräne mit prolongierter Aura
I77054 Migräne-Äquivalent
I77056 Migräne-Status
I28129 Status migraenosus
I3602 Komplizierte Migräne
I76572 Abdominale Migräne
I3604 Chronische Migräne
I3603 Moebius-Krankheit [Ophthalmoplegische Migräne]
I3607 Morbus Moebius [Ophthalmoplegische Migräne]
I3605 Ophthalmoplegische Migräne
I3606 Periodische Lähmung des Nervus ophthalmicus [Ophthalmoplegische Migräne]
I76573 Retinale Migräne
I93640 Moebius-Syndrom
I18419 Halbseitige Kopfschmerzen im Sinne von Migräne
I18418 Hemikranie im Sinne von Migräne
I65924 Idiopathische Migräne
I65471 Migraine
I18412 Migräne
I18417 Migräneanfall
I75550 Migräne-Kopfschmerzen
I18415 Migränesyndrom
I18413 Migräne-Variante
I18416 Migräne-Zephalgie
I18414 Vegetative Migräne

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“	24.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
-	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Patientenpopulation	Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie (Fragestellung a)
		<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen ¹	Erenumab oder Galcanezumab oder <u>Fremanezumab</u> (Fragestellung b1)
			Best Supportive Care (BSC) ^c (Fragestellung b2)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung b2) ist zusätzlich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab“ (Fragestellung b1) definiert.</p>			

¹ Benennung der Population im Rahmen des Beratungsgesprächs: „Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen“. Die Benennung wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit vereinfacht.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 28.10.2020 hat ein virtuelles Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschusses stattgefunden (Vorgangsnummer 2020-B-231). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde die in Tabelle 1-6 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellungen a und b1) festgelegt. Von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht abgewichen. Es wird mit dem Vergleich gegenüber Best Supportive Care (BSC) eine zusätzliche Fragestellung (Fragestellung b2) definiert. BSC wurde in drei vorherigen Nutzenbewertungen seitens des G-BA im gleichen Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Erenumab D-407, Galcanezumab D-445, Fremanezumab D-460). Hierdurch wird eine einheitliche Bewertung von Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse gewährleistet. Dies wird im Folgenden begründet.

Eptinezumab gehört zur Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten (ATC N02CD) und ist der vierte Vertreter dieser Wirkstoffklasse, der in Deutschland verfügbar ist. Zuvor sind bereits die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab zugelassen worden und haben die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. Für Wirkstoffe derselben Wirkstoffklasse ist nach § 6 Abs. 3 der AM-NutzenV die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, da nur so eine einheitliche Bewertung gewährleistet ist. Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab wurden vom G-BA in Patientenpopulation b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bewertet, und es wurde jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben. Eine einheitliche Bewertung würde folglich für Eptinezumab ebenfalls eine Bewertung gegenüber BSC bedeuten. Aufgrund des Nutzenbewertungsergebnisses von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab (beträchtlicher Zusatznutzen) sieht der G-BA für diese Patientenpopulation b jedoch eine Änderung des Standes der medizinischen Erkenntnisse und CGRP-Antagonisten als den neuen therapeutischen Standard an. Als Konsequenz wurde nicht mehr BSC, sondern die CGRP-Antagonisten als neue zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die CGRP-Antagonisten, zu denen auch Eptinezumab gehört, stellen auch nach Auffassung von Lundbeck eine wertvolle neue Therapieoption mit entsprechendem Zusatznutzen dar, die Argumentation des G-BA wird als schlüssig eingestuft und der Festlegung des G-BA grundsätzlich gefolgt. Trotz dieses Konsenses ist für Population b nach Auffassung von Lundbeck eine zusätzliche Bewertung von Eptinezumab gegenüber der vorherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC angezeigt. Mit der Studie DELIVER liegt eine Eptinezumab-Studie vor, die explizit Patienten einschließt, bei denen die Therapie mit 2 – 4 konventionellen Migräneprophylaktika nicht erfolgreich war. Diese Studie entspricht in Fragestellung und Design weitestgehend den Studien LIBERTY und FOCUS², auf denen sich der Zusatznutzen von Erenumab beziehungsweise Fremanezumab begründet. Entsprechend des Grundprinzips einer einheitlichen Bewertung von Wirkstoffen im selben Anwendungsgebiet ist

² Sowie der Galcanezumab-Studie CONQUER, für die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Galcanezumab jedoch noch keine Daten vorlagen. LIBERTY unterscheidet sich von den Studien FOCUS und CONQUER in der Hinsicht, dass nur Patienten mit episodischer Migräne (EM) eingeschlossen wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gerade in diesem Fall, wo es sich sowohl um dieselbe Wirkstoffklasse handelt als auch vergleichbare Studien vorliegen, nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für behandelnde Ärzte der Vergleich von Eptinezumab gegenüber BSC von Interesse, damit auf Basis der Daten eine rationale und faire Behandlungsentscheidung getroffen werden kann.

Lundbeck definiert als Konsequenz für Patientenpopulation b zwei Teilfragestellungen, die sowohl die aktuell vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Vergleich gegenüber Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab) abbilden als auch eine einheitliche Bewertung (Vergleich gegenüber BSC) gewährleisten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Eptinezumab wurde am 24.01.2022 von der Europäischen Kommission auf Empfehlung der EMA zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Der Zulassung liegen maßgeblich die beiden Phase-III-Studien PROMISE-1 und PROMISE-2 zugrunde. Die Zulassungsbehörde bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv und erkennt eine substanzielle und auch nachhaltige Reduktion der monatlichen Migränetage sowie eine Abnahme der Belastung durch die Erkrankung und der vorhandenen Symptome an. Die Reduktion der monatlichen Migränetage trat schnell ein, mit einem Wirkeintritt bereits an Tag 1 nach Beginn der Behandlung. Der medizinische Nutzen von Eptinezumab ist damit nachgewiesen.

Die empfohlene Eptinezumab-Dosis entspricht 100 mg alle 12 Wochen. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 300 mg alle 12 Wochen profitieren. Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden. Der Fokus der Nutzenbewertung liegt auf der empfohlenen Dosierung, beide Dosierungen sind jedoch von der Zulassung umfasst und dementsprechend im vorliegenden Dossier dargestellt.

Der medizinische Zusatznutzen von Eptinezumab wird basierend auf den direkten Ergebnissen der Eptinezumab-Studie DELIVER (Vergleich gegenüber BSC) und einem indirekten Vergleich der Studie DELIVER und der Studie FOCUS (Eptinezumab vs. Fremanezumab über BSC als Brückenkomparator) diskutiert. Die Darstellung und Diskussion der Studienergebnisse sowie des daraus folgenden medizinischen Zusatznutzens wird aufgeteilt in eine vollumfängliche und rein informative Darstellung der Studienergebnisse (Abschnitt 1.5.1) und eine fokussierte Darstellung mit ausführlicher Diskussion der Ergebnisse und dem Zusatznutzen, der daraus jeweils abgeleitet wird (Abschnitt 1.5.2).

1.5.1 Studienergebnisse, die den Zusatznutzen begründen

Tabelle 1-7: Studienergebnisse, die den Zusatznutzen begründen

Patientenpopulation/Fragestellung	Nutzenbewertungsrelevante Studien/Daten
Patientenpopulation a	-
Patientenpopulation b, Fragestellung b1	Indirekter Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b (Eptinezumab vs. Fremanezumab über den Brückenkomparator BSC) (Abschnitt 1.5.1.2.1)
Patientenpopulation b, Fragestellung b2	DELIVER-Ergebnisse (direkter Vergleich gegenüber BSC), AMNOG Population b (Abschnitt 1.5.1.2.2)

1.5.1.1 Patientenpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Direkt vergleichende Studien von Eptinezumab gegenüber Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A liegen nicht vor. Eptinezumab als Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten wird von Lundbeck in der praktischen Versorgung nicht in Patientenpopulation a, sondern maßgeblich für Patientenpopulation b gesehen. Ein Zusatznutzen wird für Eptinezumab in Patientenpopulation a nicht beansprucht.

1.5.1.2 Patientenpopulation b: Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

1.5.1.2.1 Fragestellung b1 (Eptinezumab vs. Fremanezumab, indirekter Vergleich DELIVER vs. FOCUS) - Ergebnisse

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab vor. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator BSC durchgeführt (unter Berücksichtigung der Studien DELIVER und FOCUS³). Aus beiden Studien ist in den indirekten Vergleich die Teilpopulation der jeweiligen Studie eingeflossen, die Patientenpopulation b entspricht, operationalisiert als Patienten, die auf ≥ 2 der Therapien Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben (\rightarrow AMNOG Population b).

Zur Beantwortung der Fragestellung b1 wurde auf der Seite von Eptinezumab die Studie DELIVER herangezogen (Auswertungen der AMNOG Population b). Es handelt sich um eine direkt vergleichende Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab in zwei Dosierungen (100 mg und 300 mg) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Placebo) untersucht wurden. Die randomisierte kontrollierte Studienphase hatte eine Dauer von 24 Wochen, wobei die Auswertungen der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils für den Zeitraum Woche 1 – 12 und 13 – 24

³ DELIVER: Eptinezumab vs. BSC (Placebo); FOCUS: Fremanezumab vs. BSC (Placebo)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

prädefiniert waren. Für die Nutzenbewertung liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit vor.

Der primäre Endpunkt der Studie DELIVER war die Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1 – 12 gegenüber dem Baselinewert. Zusätzlich wurden Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gegenüber Baseline ausgewertet. Weitere patientenrelevante Morbiditätseindpunkte der Studie waren die Anzahl von Migräneattacken/Monat, der Anteil der Patienten mit einer Migräneattacke am Tag nach erster Dosierung, der Anteil an Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, die Anzahl an Tagen mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Kopfschmerzstage/Monat, Kopfschmerzepisoden/Monat, Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität, MBS (*Most Bothersome Symptom*), PGIC (*Patient Global Impression of Change*) und der Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit zwei krankheitsspezifischen, validierten Messinstrumenten erhoben: HIT-6 (*Headache Impact Test*) und MSQ (*Migraine Specific Quality of Life Questionnaire*).

Für Fremanezumab wird im indirekten Vergleich die Studie FOCUS berücksichtigt, die auch der Nutzenbewertung von Fremanezumab zugrunde liegt. Es handelt sich ebenfalls um eine direkt vergleichende Studie (Vergleich mit BSC). In der Studie FOCUS wurde Fremanezumab entweder monatlich (225 mg) oder vierteljährlich (675 mg) verabreicht. Die randomisierte kontrollierte Studiendauer betrug 12 Wochen.

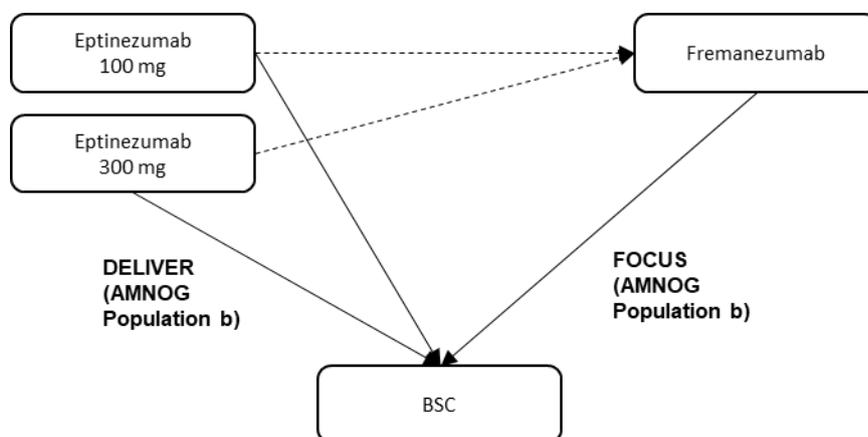


Abbildung 1-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab

Eptinezumab wird in den beiden zugelassenen Dosierungen (100 mg und 300 mg) jeweils mit Fremanezumab (225 mg monatlich + 675 mg vierteljährlich, gepoolt) verglichen. Zusätzlich werden die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse, basierend auf gepoolten Ergebnissen der beiden Eptinezumab-Dosierungen (100 mg + 300 mg), berichtet. Die dargestellten Berechnungen basieren auf den Studienergebnissen der Studien DELIVER und FOCUS für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AMNOG Population b über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung.

Für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab liegen Daten zu allen vier Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit vor. Die für Eptinezumab vorliegenden relevanten Morbiditätsendpunkte MBS (*Most Bothersome Symptom*) und PGIC (*Patient Global Impression of Change*) sind nicht in den indirekten Vergleich eingeflossen, da keine entsprechenden Daten für Fremanezumab vorlagen. In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (inklusive Effektmaße und Konfidenzintervalle) angegeben.

Die Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit, für die vergleichbare Auswertungen der beiden Interventionen Eptinezumab und Fremanezumab vorlagen, ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Eptinezumab-Behandlung: Die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab führte in der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ zu einem signifikanten Vorteil gegenüber Fremanezumab. Dieses Ergebnis bestätigt sich für die 300 mg-Dosierung von Eptinezumab, welche zusätzlich signifikante Vorteile in der MSQ-Subskala „Einschränkung der Rollenfunktion“ sowie für den HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) zeigt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit gepoolten Eptinezumab-Daten (100 mg + 300 mg) stimmten mit den Ergebnissen der 100 mg-Dosierung überein (Tabelle 1-9), d. h. es zeigten sich signifikante Vorteile in der Verhinderung der Rollenfunktion (MSQ).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b

	Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab		Eptinezumab 300 mg vs. Fremanezumab	
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert
AMNOG Population b				
Mortalität				
Gesamtmortalität	-	-	-	-
Morbidität				
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 0,86 [0,49; 1,49]	0,5820	RR = 0,98 [0,56; 1,7]	0,9399
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 1,70 [0,5; 5,82]	0,3964	RR = 1,96 [0,57; 6,67]	0,2831
Kopfschmerztag/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 0,77 [-0,36; 1,9] Hedges' g: 0,10 [-0,05; 0,26]	0,1831	MD = 0,47 [-0,63; 1,57] Hedges' g: 0,07 [-0,09; 0,22]	0,4028
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 0,98 [-3,26; 5,22] Hedges' g: 0,04 [-0,12; 0,19]	0,6502	MD = 3,08 [-1,12; 7,28] Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,27]	0,1510
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -0,43 [-2,08; 1,22] Hedges' g: -0,04 [-0,2; 0,12]	0,6092	MD = -2,13 [-3,82; -0,44] Hedges' g: -0,19 [-0,35; -0,04]	0,0133
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 2,24 [-2,54; 7,02] Hedges' g: 0,07 [-0,08; 0,23]	0,3582	MD = 6,04 [1,31; 10,77] Hedges' g: 0,20 [0,04; 0,35]	0,0123
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 5,49 [1,08; 9,9] Hedges' g: 0,2 [0,04; 0,35]	0,0147	MD = 7,79 [3,41; 12,17] Hedges' g: 0,27 [0,12; 0,43]	0,0005
MSQ, Emotionale Funktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 2,16 [-3,01; 7,33] Hedges' g: 0,07 [-0,09; 0,22]	0,4128	MD = 4,66 [-0,45; 9,77] Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,3]	0,0738

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab		Eptinezumab 300 mg vs. Fremanezumab	
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert
AMNOG Population b				
Unerwünschte Ereignisse				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,49 [0,21; 10,76]	0,6911	RR = 2,69 [0,39; 18,61]	0,3170
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 1,35 [0,05; 35,87]	0,8584	RR = 9,36 [0,61; 144,52]	0,1093
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben.				

Tabelle 1-9: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b, Sensitivitätsanalyse

	Eptinezumab 100 mg+300 mg vs. Fremanezumab (Sensitivitätsanalyse)	
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert
AMNOG Population b		
Mortalität		
Gesamt mortalität	-	-
Morbidität		
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 0,92 [0,53; 1,58]	0,7528
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 1,83 [0,54; 6,17]	0,3303
Kopfschmerztage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	n. b.	n. b.
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 2,08 [-1,86; 6,02] Hedges' g: 0,070 [-0,06; 0,2]	0,3002

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Eptinezumab 100 mg+300 mg vs. Fremanezumab (Sensitivitätsanalyse)	
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,33 [-2,87; 0,21] Hedges' g: -0,11 [-0,24; 0,02]	0,0901
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 4,24 [-0,21; 8,69] Hedges' g: 0,12 [-0,01; 0,26]	0,0620
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 6,69 [2,59; 10,79] Hedges' g: 0,21 [0,08; 0,34]	0,0014
MSQ Emotionale Funktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 3,46 [-1,32; 8,24] Hedges' g: 0,09 [-0,04; 0,23]	0,1559
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 2,07 [0,32; 13,47]	0,4476
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 4,72 [0,31; 72,92]	0,2667
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben. n. b. = nicht berechnet		

1.5.1.2.2 Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC (Placebo)) - Ergebnisse

Für die Beantwortung der Fragestellung b2 konnten direkt die Ergebnisse der Studie DELIVER herangezogen werden. Todesfälle sind in der Studie DELIVER nicht aufgetreten, so dass sich in der Kategorie Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt. Für alle Morbiditätspunkte – ohne Ausnahme – waren die Ergebnisse signifikant zugunsten von Eptinezumab.

Sowohl für den HIT-6 als auch für die drei Subskalen des MSQ (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion) ergaben sich signifikante Vorteile für die Behandlung mit Eptinezumab. Für den HIT-6 war eine Responderanalyse mit 5 Punkten als Responseschwelle prädefiniert, *post hoc* wurde eine Responderanalyse mit 6,3 Punkten durchgeführt, was 15 % der Skalenspannweite des HIT-6 entspricht. Auch für die MSQ-Subskalen wurden *post hoc* Responderanalysen durchgeführt, in diesem Fall mit 15 Punkten als Schwellenwert, was ebenfalls 15 % der Skalenspannweite entspricht. Diese Responderanalysen ergaben ebenfalls ausnahmslos signifikante Vorteile von Eptinezumab und bestätigen die klinische Relevanz des beobachteten Effektes.

Eptinezumab erwies sich in der Studie DELIVER als gut verträglich. Die Raten an unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Rate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, spezifische unerwünschten Ereignisse) unterschieden sich für die 100 mg-Dosierung nicht signifikant von BSC (Placebo). Auch für die 300 mg-Dosierung wurden niedrige Raten an unerwünschten Ereignissen beobachtet, der einzige signifikante Unterschied zu BSC (Placebo) ergab sich für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten. Es sind 6 Ereignisse berichtet worden, die zum Behandlungsabbruch führten (jeweils ein Fall von Brustkrebs, Migräne, psychogenem Krampfanfall, Schwangerschaft und zwei anaphylaktische Reaktionen); in einer Sensitivitätsanalyse ohne den PT „Migräne“ war der Unterschied zu BSC (Placebo) nicht mehr signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der folgenden Tabelle 1-10 sind die Ergebnisse der Studie DELIVER (Eptinezumab vs. BSC (Placebo)) für die AMNOG Population b inklusive Effektmaße und Konfidenzintervalle dargestellt. Die Tabelle umfasst die Ergebnisse für beide Eptinezumab-Dosierungen (100 mg und 300 mg), sowie beide Beobachtungszeiträume (Woche 1 – 12 sowie Woche 13 – 24).

Tabelle 1-10: 100 mg und 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Fragestellung b2); Ergebnisse nach Endpunkten (DELIVER), AMNOG Population b

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
AMNOG Population b					
Mortalität					
Gesamtmortalität		- In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten.			
Morbidität					
Migränetage/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,8 [-3,5; -2,0] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,46] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,1 [-3,9; -2,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49] ^b	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,2 [-3,9; -2,5] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,89; -0,56] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,7 [-4,5; -2,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,95; -0,62] ^b
	Reduktion um ≥ 50 %	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 3,27 [2,36; 4,53] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,29 [1,81; 2,90] ^c p < 0,0001	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 3,74 [2,71; 5,14] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,51 [1,99; 3,16] ^c p < 0,0001
	Reduktion um ≥ 75 %	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 7,90 [3,44; 18,1] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 3,35 [2,06; 5,44] ^d p < 0,0001	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 9,08 [3,98; 20,7] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 4,21 [2,63; 6,76] ^d p < 0,0001
	Reduktion um 100 %	<u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 100 mg: 6,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0013	<u>Woche 13 – 24</u> Eptinezumab 100 mg: 10,5 BSC (Placebo): 3,3 p = 0,0007	<u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 300 mg: 7,0 BSC (Placebo): 1,2 p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> Eptinezumab 300 mg: 13,6 BSC (Placebo): 3,3 p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]		Ergebnis [95%-KI]	
		100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		<u>Woche 1 – 12</u> MD = -1,9 [-2,5; -1,4] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,72; -0,39] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,0 [-2,6; -1,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,68; -0,35] ^b	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,1 [-2,7; -1,6] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [-0,78; -0,45] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,4 [-3,0; -1,7] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,45] ^b
Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)		<u>Woche 1 – 12</u> MD = -7,3 [-11; -3,6] p = 0,0001 Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]	<u>Woche 13 – 24</u> MD = - 8,0 [-12; -3,9] p = 0,0001 Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -10,9 [-15; -7,2] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,65; -0,32] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -9,8 [-14; -5,8] p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,57; -0,24] ^b
Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil)		Eptinezumab 100 mg: 26,1 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001		Eptinezumab 300 mg: 24,7 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001	
Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat		<u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,6 [-3,2; -1,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,85; -0,51] ^b	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,92; -0,59] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,5 [-4,3; -2,8] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,97; -0,64] ^b
Kopfschmerz- tage/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,7 [-3,4; -1,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,76; -0,43] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> -3,2 [-3,9; -2,4] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,83; -0,49] ^b	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,84; -0,51] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,7 [-4,4; -2,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,93; -0,60] ^b
	Reduktion um ≥ 50 %	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 3,14 [2,25; 4,38] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,13 [1,69; 2,69] ^c p < 0,0001	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 3,59 [2,60; 4,98] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,39 [1,90; 2,99] ^c p < 0,0001
	Reduktion um ≥ 75 %	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 6,48 [2,98; 14,1] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,92 [1,80; 4,72] ^f p < 0,0001	<u>Woche 1 – 12</u> RR = 6,78 [3,12; 14,7] p < 0,0001	<u>Woche 13 – 24</u> RR = 3,80 [2,39; 6,04] ^f p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]		Ergebnis [95%-KI]	
		100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
	Reduktion um 100 %	<u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,020	<u>Woche 13 – 24</u> Eptinezumab 100 mg: 9,3 BSC (Placebo): 3,3 p = 0,0032	<u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 300 mg: 5,5 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0037	<u>Woche 13 – 24</u> Eptinezumab 300 mg: 11,7 BSC (Placebo): 3,3 p = 0,0001
	Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -1,9 [-2,5; -1,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,70; -0,37] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,0 [-2,7; -1,4] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,68; -0,35] ^b	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,1 [-2,7; -1,5] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,74; -0,42] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,3 [-3,0; -1,7] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,75; -0,42] ^b
	Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -6,9 [-10; -3,3] p = 0,0002 Hedges' g: -0,3 [-0,48; -0,15]	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -7,9 [-12; -3,9] p = 0,0001 Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]	<u>Woche 1 – 12</u> MD = -10,5 [-14; -6,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,65; -0,32] ^b	<u>Woche 13 – 24</u> MD = -9,7 [-14; -5,7] p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,57; -0,24] ^b
	MBS-Score (Most Bothersome Symptom)	<u>Woche 12</u> MD = -0,9 [-1,1; -0,68] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,94; -0,61]	<u>Woche 24</u> MD = -0,9 [-1,1; -0,70] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,98; -0,64]	<u>Woche 12</u> MD = -1,0 [-1,1; -0,77] p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,0; -0,69]	<u>Woche 24</u> MD = -1,0 [-1,2; -0,82] p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,1; -0,76]
	PGIC (Patient Global Impression of Change)	<u>Woche 12</u> MD = -1,0 [-1,2; -0,83] p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,1; -0,75] ^b	<u>Woche 24</u> MD = -1,0 [-1,1; -0,78] p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,1; -0,72] ^b	<u>Woche 12</u> MD = -1,1 [-1,3; -0,93] p < 0,0001 Hedges' g: -1,0 [-1,2; -0,84] ^b	<u>Woche 24</u> MD = -1,1 [-1,3; -0,91] p < 0,0001 Hedges' g: -1,0 [-1,2; -0,84] ^b
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 12</u> MD = 5,2 [2,20; 8,29] p = 0,0008 Hedges' g: 0,3 [0,12; 0,46]	<u>Woche 24</u> MD = 4,7 [1,74; 7,66] p = 0,0019 Hedges' g: 0,3 [0,10; 0,45]	<u>Woche 12</u> MD = 7,3 [4,30; 10,3] p < 0,0001 Hedges' g: 0,4 [0,24; 0,57] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 7,8 [4,91; 10,7] p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,29; 0,63] ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]		Ergebnis [95%-KI]	
		100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
	Responder ≥ 15 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,13 [0,82; 1,57] p = 0,0969	<u>Woche 24</u> RR = 0,96 [0,70; 1,32] p = 0,6615	<u>Woche 12</u> RR = 1,37 [1,01; 1,86] p = 0,0071	<u>Woche 24</u> RR = 1,32 [0,99; 1,75] p = 0,0110
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 12</u> MD = -3,8 [-5,1; -2,6] p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,67; -0,34] ^b	<u>Woche 24</u> MD = -5,0 [-6,3; -3,7] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,82; -0,47] ^b	<u>Woche 12</u> MD = -5,5 [-6,8; -4,2] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,89; -0,55] ^b	<u>Woche 24</u> MD = -6,1 [-7,4; -4,7] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,95; -0,61] ^b
	Responder ≥ 5 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,51 [1,27; 1,79] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,53 [1,32; 1,77] p < 0,0001	<u>Woche 12</u> RR = 1,53 [1,29; 1,81] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,54 [1,33; 1,78] p < 0,0001
	Responder ≥ 6,3 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,64 [1,33; 2,03] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,90 [1,58; 2,30] p < 0,0001	<u>Woche 12</u> RR = 1,81 [1,47; 2,22] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,91 [1,58; 2,31] p < 0,0001
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 12</u> MD = 11,3 [7,87; 14,8] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,38; 0,72] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 15,2 [11,7; 18,7] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92] ^b	<u>Woche 12</u> MD = 15,1 [11,7; 18,5] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,57; 0,90] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 15,2 [11,7; 18,6] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92] ^b
	Responder ≥ 15 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,31 [1,13; 1,51] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,43 [1,23; 1,65] p < 0,0001	<u>Woche 12</u> RR = 1,41 [1,23; 1,62] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,47 [1,28; 1,69] p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]		Ergebnis [95%-KI]	
		100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
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] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 12,9 [9,68; 16,2] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,51; 0,86] ^b	<u>Woche 12</u> MD = 13,6 [10,4; 16,8] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 13,3 [10,1; 16,5] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88] ^b
	Responder ≥ 15 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,43 [1,24; 1,65] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,58 [1,35; 1,85] p < 0,0001	<u>Woche 12</u> RR = 1,43 [1,24; 1,66] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,61 [1,38; 1,88] p < 0,0001
MSQ Emotionale Funktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	<u>Woche 12</u> MD = 11,3 [7,63; 15,0]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,35; 0,69] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 14,0 [10,3; 17,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,49; 0,83] ^b	<u>Woche 12</u> MD = 13,8 [10,2; 17,4] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,47; 0,81] ^b	<u>Woche 24</u> MD = 14,1 [10,5; 17,7] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,50; 0,84] ^b
	Responder ≥ 15 Punkte	<u>Woche 12</u> RR = 1,55 [1,29; 1,86] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,42 [1,19; 1,69] p < 0,0001	<u>Woche 12</u> RR = 1,61 [1,35; 1,93] p < 0,0001	<u>Woche 24</u> RR = 1,51 [1,27; 1,78] p < 0,0001
Sicherheit/Verträglichkeit					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7203 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 1,0 [0,9; 1,3] p = 0,6574		<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7719 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7076	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,0 [0,3; 4,0] p = 0,9871 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 1,3 [0,3; 6,0] p = 0,6937		<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,8 [0,5; 5,9] p = 0,3592 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 2,3 [0,6; 9,0] p = 0,2009	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt	Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	<u>Woche 1 – 24</u> Keine Ereignisse ^a	<u>Woche 1 – 24</u> RR = 7,02 [0,87; 56,7] p = 0,0325 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 6,0 [0,7; 49,6] p = 0,0569
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate AESI)	<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,1 [0,6; 2,1] p = 0,7060	<u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,2 [0,6; 2,3] p = 0,4961
<p>^aWeder im Eptinezumab-100mg-Arm noch im BSC (Placebo)-Arm ist ein Ereignis aufgetreten, rechnerisch ergab sich daraus ein relatives Risiko von 1,01 [0,06; 16,1].</p> <p>^bDie Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2], die im IQWiG-Methodenpapier als Kriterium zur Bewertung der klinischen Relevanz auf Basis von Hedges' g herangezogen wird, wenn keine geeigneten Responderanalysen zur Verfügung stehen, wird von dem Konfidenzintervall vollständig über-/unterschritten.</p> <p>^cDie Werte suggerieren eine Abnahme der Wirksamkeit von Eptinezumab in Woche 13 – 24, tatsächlich sind die Ansprechraten jedoch höher als in Woche 1 – 12: In der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe steigt der Anteil der Responder (≥ 50 %) von 43,3 % im ersten Beobachtungsintervall auf 53,8 % im zweiten Beobachtungsintervall. Eine vergleichbare Entwicklung wird für die 300 mg-Eptinezumab-Gruppe beobachtet, wo der entsprechende Anteil von 49,5 % auf 59,5 % gestiegen ist. Das niedrigere relative Risiko resultiert aus einer höheren Placebo-Rate in Woche 13 – 24 (13,2 % in Woche 1 – 12 und 23,5 % in Woche 13 – 24).</p> <p>^dDie Werte suggerieren eine Abnahme der Wirksamkeit von Eptinezumab in Woche 13 – 24, tatsächlich sind die Ansprechraten jedoch höher als in Woche 1 – 12: In der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe steigt der Anteil der Responder (≥ 75 %) von 16,5 % im ersten Beobachtungsintervall auf 22,3 % im zweiten Beobachtungsintervall. Eine vergleichbare Entwicklung wird für die 300 mg-Eptinezumab-Gruppe beobachtet, wo der entsprechende Anteil von 18,9 % auf 28,1 % gestiegen ist. Das niedrigere relative Risiko resultiert aus einer höheren Placebo-Rate in Woche 13 – 24 (2,1 % in Woche 1 – 12 und 6,7 % in Woche 13 – 24).</p> <p>^eDie Ergebnisse für Kopfschmerztage sind den Ergebnissen für Migränetage sehr ähnlich, auch hier wird durch das niedrigere relative Risiko ein scheinbar schlechterer Effekt in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12. Tatsächlich steigt der Anteil an Respondern (≥ 50 % Reduktion der MHD) von 15,8 % auf 20,5 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und von 46,3 % auf 58,6 % in der 300 mg-Eptinezumab Gruppe. Das niedrigere relative Risiko resultiert auch hier aus einer höheren Placebo-Rate in Woche 13 – 24 (12,9 % in Woche 1 – 12 und 24,6 % in Woche 13 – 24).</p> <p>^fDie Ergebnisse für Kopfschmerztage sind den Ergebnissen für Migränetage sehr ähnlich, auch hier wird durch das niedrigere relative Risiko ein scheinbar schlechterer Effekt in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12. Tatsächlich steigt der Anteil an Respondern (≥ 75 % Reduktion der MHD) von 40,5 % auf 52,4 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und von 16,5 % auf 26,6 % in der 300 mg-Eptinezumab Gruppe. Das niedrigere relative Risiko resultiert auch hier aus einer höheren Placebo-Rate in Woche 13 – 24 (2,4 % in Woche 1 – 12 und 7,0 % in Woche 13 – 24).</p> <p>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>Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Patientenpopulation	Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Nein
		<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.			

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.2 Diskussion des medizinischen Zusatznutzens und Begründung

Tabelle 1-12: Patientengruppen und beanspruchter Zusatznutzen

Patientenpopulation/Fragestellung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenpopulation a	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Patientenpopulation b, Fragestellung b1	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Abschnitt 1.5.2.2.1)
Patientenpopulation b, Fragestellung b2	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen (Abschnitt 1.5.2.2.2)

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Fachinformation basiert die folgende Ableitung des Zusatznutzens von Eptinezumab maßgeblich auf den Daten der 100 mg-Dosierung und einem Beobachtungszeitraum von Woche 1 – 12: Die empfohlene Eptinezumab-Dosis entspricht 100 mg alle 12 Wochen. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 300 mg profitieren, welche ebenfalls alle 12 Wochen verabreicht werden. Die weitgehende Beschränkung der Diskussion auf diesen spezifischen Datenausschnitt dient der besseren Lesbarkeit, die vollständigen Daten der DELIVER-Studie (beide Dosierungen, beide Beobachtungsintervalle (Woche 1 – 12 und Woche 13 – 24)) sind bei der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 1.5.1.2.2 (Tabelle 1-10) berücksichtigt.

1.5.2.1 Patientenpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Es wird kein Zusatznutzen beansprucht, da keine nutzbaren Daten für einen direkten oder indirekten Vergleich vorliegen. Lundbeck sieht Eptinezumab in der medizinischen Versorgung bei Patientenpopulation b.

1.5.2.2 Patientenpopulation b: Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

1.5.2.2.1 Fragestellung b1 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. Fremanezumab)

Grundlage für den Zusatznutzen sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Tabelle 1-8), der Zusatznutzen pro Endpunkt ist im Anschluss an die Diskussion in Tabelle 1-13 tabellarisch zusammengefasst.

Mortalität

In keiner der beiden Studien DELIVER und FOCUS ist ein Todesfall aufgetreten. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ergibt sich daraus nicht.

Morbidität

Im Bereich Morbidität lagen vergleichbare Auswertungen der Studien DELIVER und FOCUS für die Endpunkte Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$, Veränderung der monatlichen Kopfschmerztag und die mittlere Veränderung des Wertes auf der EQ-5D VAS vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse für 100 mg Eptinezumab und Fremanezumab sind in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ von einer ähnlichen Größenordnung, das relative Risiko liegt entsprechend nahe bei 1 (RR = 0,86 [0,49; 1,49]; p = 0,5820). Bei der Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ ist der Effekt von Eptinezumab numerisch dem Effekt von Fremanezumab überlegen (RR = 1,70 [0,5; 5,82]), der Unterschied war mit p = 0,3964 nicht signifikant. Auch für die Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage (MD = 0,77 [-0,36; 1,9]; p = 0,1831) und die Veränderung des Gesundheitszustands nach EQ-5D VAS (MD = 0,98 [-3,26; 5,22]; p = 0,6502) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für keinen der genannten Morbiditätsendpunkte zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen Eptinezumab und Fremanezumab. Basierend auf den Morbiditätsendpunkten, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten, lässt sich in der Kategorie Morbidität dementsprechend kein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab belegen.

Zusätzlich zu den dargestellten Endpunkten sind für Eptinezumab aus der Studie DELIVER Ergebnisse der patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte PGIC und MBS verfügbar, zu denen Vergleichsdaten für Fremanezumab fehlen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen vergleichbare Daten für den HIT-6 (*Headache Impact Test*) und den MSQ v2.1 (*Migraine Specific Quality of Life*; Subskalen: „Einschränkung der Rollenfunktion“, „Verhinderung der Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“) vor. Da Daten der AMNOG Population b für Fremanezumab lediglich für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert vorlagen und nicht für Responderanalysen, ist dies die einzige verfügbare Datengrundlage für indirekte Vergleiche.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit 100 mg Eptinezumab gegenüber einer Fremanezumab-Behandlung in Bezug auf die MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“: MD = 5,49 [1,08; 9,9], p = 0,0147. Mit Hedges' g = 0,2 [0,04; 0,35] ist die klinische Relevanz gemäß IQWiG-Methodik nicht belegt. Der statistisch signifikante Vorteil von Eptinezumab ist jedoch in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der einzelnen Vergleiche „Eptinezumab vs. BSC (Placebo)“ und „Fremanezumab vs. BSC (Placebo)“: Während der Eptinezumab-Effekt in Bezug auf die Verhinderung der Rollenfunktion sowohl statistisch signifikant ist als auch die klinische Relevanz bestätigt werden konnte (über Hedges' g und eine Responderanalyse mit 15 Punkten als Responseschwelle), konnte die klinische Relevanz für Fremanezumab vs. BSC (Placebo) für diesen Endpunkt nicht belegt werden.

In allen vier Endpunkten/Auswertungen (HIT-6 und die drei MSQ-Subskalen) wurden in den direkten Vergleichen gegenüber BSC (Placebo), d. h. in den Studien DELIVER und FOCUS, für Eptinezumab numerisch größere Effekte beobachtet als für Fremanezumab. Diese Ergebnisse waren für Eptinezumab ohne Ausnahme nicht nur signifikant, sondern auf Basis von Hedges' g und Responderanalysen auch klinisch relevant. Im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab führen die größeren Effekte von Eptinezumab vs. BSC (Placebo) zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem signifikanten Vorteil der 100 mg-Dosierung im Bereich „Verhinderung der Rollenfunktion“. Aus diesem Gesamtbild lässt sich im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Für die frühe Nutzenbewertung sind die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, relevant. Für keine der beiden Auswertungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit 100 mg Eptinezumab und einer Behandlung mit Fremanezumab (RR = 1,49 [0,21; 10,76]; p = 0,6911 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie RR = 1,35 [0,05, 35,87]; p = 0,8584 für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten).

Spezifische unerwünschte Ereignisse sind im Rahmen der Bewertung von Fremanezumab nicht berücksichtigt worden. Dies hatte keine Konsequenzen für die Gesamtbewertung des G-BA. Für Eptinezumab wurden spezifische unerwünschte Ereignisse im Studienbericht von DELIVER prädefiniert und gemäß Dossiervorlage ausgewertet. Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT, die bei mehr als 10 Patienten aufgetreten sind, ausgewertet. Es wurden in allen diesen Auswertungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Eptinezumab und BSC (Placebo) beobachtet.

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden ergibt sich aus den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen nicht.

Zusammenfassendes Ergebnis zum Zusatznutzen (Fragestellung b1)

Insgesamt ergeben sich im indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Eptinezumab. Die beiden Behandlungsalternativen Eptinezumab und Fremanezumab werden auf Basis der für diese Kategorien verfügbaren und daher in den Vergleich eingeschlossenen Endpunkte als gleichwertig eingestuft.

Zusätzlich wurden für Eptinezumab die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte MBS und PGIC erhoben, die im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden konnten, da diese Endpunkte in der Studie FOCUS nicht erhoben wurden. Für diese Endpunkte kann für Eptinezumab im direkten Vergleich gegenüber BSC (Placebo) ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden (Abschnitt 1.5.2.2.2).

In der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich für Eptinezumab in der empfohlenen 100 mg-Dosierung ein signifikanter Vorteil gegenüber Fremanezumab in der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“. Das Gesamtbild zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründet somit einen Zusatznutzen von Eptinezumab, eine Quantifizierung lässt die wissenschaftliche Datengrundlage jedoch nicht zu, da die klinische Relevanz des Effektes nicht belegt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die Ergebnisse der empfohlenen 100mg-Dosierung werden konsistent durch die Daten der 300 mg-Dosierung bestätigt.

Tabelle 1-13: 100 mg Eptinezumab (DELIVER) vs. Fremanezumab (FOCUS) über den Brückenkomparator BSC (Placebo), Beobachtungsdauer 12 Wochen, AMNOG Population b; Ergebnisse und Zusatznutzen

	Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab ^a		Resultierender Zusatznutzen
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)	
Mortalität			
Gesamtmortalität	-	-	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
	In beiden Studien (DELIVER und FOCUS) sind keine Todesfälle aufgetreten.		
Morbidität			
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 0,86 [0,49; 1,49]	0,5820	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 1,70 [0,5; 5,82]	0,3964	
Kopfschmerztage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 0,77 [-0,36; 1,9]	0,1831 Hedges' g: 0,10 [-0,05; 0,26]	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 0,98 [-3,26; 5,22]	0,6502 Hedges' g: 0,04 [-0,12; 0,19]	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -0,43 [-2,08; 1,22]	0,6092 Hedges' g: -0,04 [-0,2; 0,12]	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	MD = 2,24 [-2,54; 7,02]	0,3582 Hedges' g: 0,07 [-0,08; 0,23]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion	MD = 5,49 [1,08; 9,9]	0,0147 Hedges' g: 0,2 [0,04; 0,35]	
MSQ Emotionale Funktion	MD = 2,16 [-3,01; 7,33]	0,4128 Hedges' g: 0,07 [-0,09; 0,22]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab ^a		Resultierender Zusatznutzen
Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)	
Unerwünschte Ereignisse			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,49 [0,21; 10,76]	0,6911	Kein größerer/geringerer Schaden belegt
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 1,35 [0,05; 35,87]	0,8584	Kein größerer/geringerer Schaden belegt
^a 225 mg monatlich + 675 mg vierteljährlich EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstrumentes der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire			

1.5.2.2.2 Fragestellung b2 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC)

Grundlage für den Zusatznutzen sind die Ergebnisse der Studie DELIVER für AMNOG Population b (Tabelle 1-10), der Zusatznutzen pro Endpunkt ist im Anschluss an die Diskussion in Tabelle 1-14 tabellarisch zusammengefasst.

Mortalität

In der Studie DELIVER ist kein Patient verstorben. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen daher nicht belegt.

Morbidität

Der Migränekopfschmerz zeichnet sich u. a. durch die hohe Schmerzintensität aus, das Auftreten von Migräne wird daher als schwerwiegendes Symptom bewertet. Der primäre Endpunkt der Studie DELIVER war die mittlere Änderung der monatlichen Migränetage in Woche 1 – 12 gegenüber dem Baselinewert. Im Mittel wurde in diesem Zeitraum durch die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab eine Reduktion der monatlichen Migränetage um -2,8 Tage erreicht (95%-KI: [-3,5; -2,0], $p < 0,0001$). Aus dem zugehörigen Hedges' g (-0,6 [-0,79; -0,46]) leitet sich bei Anwendung der Kriterien des IQWiG (Methodenpapier Version 6.1) ein beträchtlicher Zusatznutzen ab. Der beträchtliche Vorteil spiegelt sich auch in den Responderanalysen wider (Reduktion um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100%). Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter (jeweils $p < 0,0001$) und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung. Nach Behandlung mit 100 mg Eptinezumab erreichten 43,3 % der Eptinezumab-Patienten in Woche 1 – 12 gegenüber Baseline eine Reduktion ihrer monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, hingegen nur 13,2 % der Patienten in der BSC (Placebo)-Gruppe. Aus diesem Unterschied errechnet sich ein relatives Risiko von 3,27 [2,36; 4,53]. Bei Anwendung der IQWiG-Methodik ergibt sich aus dem beobachteten relativen Risiko sogar ein erheblicher Zusatznutzen, der Effektschätzer entspricht in seiner Größenordnung jedoch den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserungen, die der G-BA in der Vergangenheit als beträchtlichen Zusatznutzen bewertet hat. Der Effekt von Eptinezumab manifestiert sich als Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und stellt damit auch nach AM-NutzenV einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar. Ein vergleichbares Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich für „Patienten mit ≥ 75 % Reduktion der monatlichen Migränetage“ ableiten: RR = 7,90 [3,44; 18,1], $p < 0,0001$. Zusätzlich ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil ($p < 0,0001$) für Patienten mit 100 % Reduktion der monatlichen Migränetage mit Anteilen von 6,3 % im Eptinezumab-Arm und 1,2 % im BSC (Placebo)-Arm.

Der **beträchtliche Zusatznutzen**, der für den primären Endpunkt der DELIVER-Studie und die zugehörigen Responderanalysen abgeleitet wird, ergibt sich ohne Ausnahme auch aus den Analysen der weiteren Endpunkte, die die Häufigkeit der Migräne- und Kopfschmerzsymptomatik erfassen: Reduktion der Migräneattacken/Monat (MD = -1,9 [-2,5; -1,4], $p < 0,0001$), Kopfschmerztag/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert: MD = -2,7 [-3,4; -1,9]; $p < 0,0001$) und Kopfschmerzepisoden/Monat (-1,9 [-2,5; -1,3]; $p < 0,0001$).

Nicht nur die Häufigkeit der Migräneattacken und -tage konnte durch die Behandlung mit Eptinezumab reduziert werden, sondern auch der Anteil an schweren Migräneattacken (von 47,1 % auf 29,7 %, $p = 0,0001$). Der Anteil schwerer Kopfschmerzepisoden nahm von 44,1 % auf 28,4 % ab ($p = 0,0002$). Auch dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Mit dem Endpunkt „Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung“ war in der Studie ein Endpunkt prädefiniert, mit dem gezeigt werden konnte, dass die Wirksamkeit von Eptinezumab bereits am Tag nach Therapiebeginn nachweisbar ist. Von den mit 100 mg Eptinezumab behandelten Patienten hatten im Mittel 26,1 % der Patienten am Tag nach der ersten Dosierung eine Migräneattacke, was eine Reduktion um 23,1 Prozentpunkte darstellt (49,2 % zur Baseline). Im Gegensatz dazu wurde in der BSC (Placebo)-Gruppe am Tag nach der ersten Dosierung von 43,7 % der Patienten eine Migräne berichtet (5,8 Prozentpunkte weniger als zur Baseline). Der Unterschied war mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Mit diesem Ergebnis wird belegt, dass mit Eptinezumab ein wesentlicher therapeutischer Bedarf gedeckt wird, da mit konventionellen Migräneprophylaxen typischerweise ein verzögerter Wirkeintritt assoziiert ist (s. Modul 3.2.2). Die Deckung dieses therapeutischen Bedarfs wird ebenfalls als **beträchtlicher Zusatznutzen** gewertet.

Konsistent mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt nahm auch die Anzahl an Tagen mit Verwendung akuter Migränemedikation um im Mittel -2,6 Tage im Monat ab (95%-KI: [-3,2; -1,9]).

Die Migräne ist in erster Linie durch das Symptom „Kopfschmerz“ charakterisiert, geht aber per Definition auch mit zusätzlichen Begleitsymptomen einher, die für die Patienten belastend sind und die Lebensqualität einschränken können (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit und Geräuschempfindlichkeit). In der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe gaben 75,7 % der Patienten zu Woche 12 an, dass sich das für sie am meisten belastende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begleitsymptom (MBS) verbessert hatte („minimal besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“), in der BSC (Placebo)-Gruppe waren es dahingegen nur 44,0 %. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich eine mittlere Punktwertdifferenz zwischen 100 mg Eptinezumab und BSC (Placebo) von -0,9 [-1,1; -0,68], $p < 0,0001$. Es handelt sich dabei um belastende Symptome, die als „schwerwiegend“ eingestuft werden. Basierend auf einem berechneten Hedges' g von -0,8 [-0,94; -0,61] und Anwendung der IQWiG-Methodik ergibt sich für diesen Endpunkt ein erheblicher Zusatznutzen. Für die einzelnen Patienten kann der beobachtete Behandlungseffekt entweder eine langfristige Freiheit oder eine Abschwächung schwerwiegender Symptome darstellen, womit der beobachtete Effekt nach AM-NutzenV entweder als **erheblich oder beträchtlich** eingestuft werden kann.

Das Bild einer konsistenten Verbesserung der gesamten Krankheitssymptomatik wird durch den Endpunkt PGIC ergänzt, über den die Patienten die Verbesserung ihres Krankheitszustandes insgesamt bewerten. In Woche 12 gaben 81,3 % der Patienten in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe an, dass sich ihre Erkrankung verbessert hatte („minimal besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“), in der Vergleichsgruppe war dies nur bei 48,6 % der Patienten der Fall. Aus den Beobachtungen berechnet sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz von -1,0 [-1,2; -0,83], $p < 0,0001$ und ein Hedges' g von -0,9 [-1,1; -0,75]. Für die einzelnen Patienten kann der beobachtete Behandlungseffekt auch hier entweder eine langfristige Freiheit oder eine Abschwächung schwerwiegender Symptome darstellen, womit der beobachtete Effekt nach AM-NutzenV entweder als **erheblich oder beträchtlich** eingestuft werden kann.

Der von den Patienten über die visuelle Analogskala des EQ-5D eingeschätzte Gesundheitszustand verbesserte sich in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe stärker als in der BSC (Placebo)-Gruppe, und zwar mit einer signifikanten Mittelwertdifferenz von 5,2 Punkten [2,20; 8,29]; $p = 0,0008$. Nach Heranziehen der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] bleibt die Relevanz des signifikanten Vorteils unklar (Hedges' $g = 0,3$ [0,12; 0,46]). Eine Responderanalyse mit 15 Punkten als Responseschwelle⁴ ergab einen RR von 1,13 [0,82; 1,57] zugunsten von Eptinezumab, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,0969$). Für den Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kann für die 100 mg-Dosierung trotz des signifikanten Vorteils gegenüber BSC (Placebo) dementsprechend nicht mit hoher Aussagesicherheit ein Zusatznutzen belegt werden. Somit wird in der Gesamtschau für die Veränderung des Gesundheitszustands nach EQ-5D VAS **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Es werden im Bereich Morbidität ausschließlich signifikante Effekte zugunsten von Eptinezumab beobachtet, die im Ausmaß von nicht quantifizierbar bis erheblich reichen. In der Gesamtschau wird im Bereich Morbidität daher ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

⁴ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der VAS des EQ-5D.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DELIVER mit zwei validierten Messinstrumenten erhoben: HIT-6 und MSQ v.2.1.

Der HIT-6 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument, mit dem die Belastung der Patienten durch den Kopfschmerz erfasst wird. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie im Mittel Werte von 66,3 bis 66,6 und wiesen damit eine schwere Beeinträchtigung (≥ 60 Punkte) durch Kopfschmerz auf. Im Verlauf der Studie verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten: zu Woche 12 ergab sich dabei für 100 mg Eptinezumab ein Mittelwert von 58,2 Punkten und eine im Mittel um -3,8 Punkte [-5,1; -2,6] stärkere Verbesserung als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und wird von seinem Ausmaß als beträchtlicher Zusatznutzen gewertet (Hedges' $g = -0,5$ [-0,67; -0,34]). HIT-6-Ergebnisse von vergleichbarer Größenordnung (MD = -3,37 [-4,45; -2,30], $p < 0,001$; Hedges' $g = -0,57$ [-0,74; -0,39]) wurden vom G-BA im Rahmen der Bewertung von Fremanezumab ebenfalls als beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft.

Zusätzlich zur Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurden Responderanalysen durchgeführt. Dafür wurde einmal eine Verbesserung von ≥ 5 Punkten (prädefiniert) und einmal eine Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten⁵ als Responseschwelle definiert. Mit statistisch signifikanten Unterschieden ($p < 0,0001$) zugunsten von 100 mg Eptinezumab und RR = 1,51 [1,27; 1,79] bzw. RR = 1,64 [1,33; 2,03] bestätigen diese Analysen den **beträchtlichen Zusatznutzen**, der bereits auf Basis der Mittelwertdifferenz abgeleitet wurde.

Der MSQ ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der aus drei separaten Subskalen besteht: „Einschränkung der Rollenfunktion“, „Verhinderung der Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“. Für alle drei Subskalen ergibt sich ein signifikanter (jeweils $p < 0,0001$) und klinisch relevanter Vorteil von Eptinezumab.

In Bezug auf die MSQ-Subskala „Einschränkung der Rollenfunktion“ haben sich die mit 100 mg Eptinezumab behandelten Patienten von 35,7 Punkten zur Baseline auf 63,3 Punkte bis Woche 12 verbessert. Im Mittel verbesserten sich die Patienten um 11,3 Punkte (95%-KI: [7,87; 14,8]) mehr als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Aus den Beobachtungen errechnet sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) von 0,6 [0,38; 0,72]. Dieser Behandlungsunterschied ergibt sowohl nach IQWiG-Methodik als auch gemäß AM-NutzenV (spürbare Linderung der Erkrankung) einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. *Post hoc* wurde eine Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 Punkten durchgeführt⁶, welche den klinisch relevanten Effekt und beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt: RR = 1,31 [1,13; 1,51]; $p < 0,001$.

⁵ Entspricht 15 % der Skalenspannweite des HIT-6.

⁶ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Einschränkung der Rollenfunktion“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf die MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ haben sich die mit 100 mg Eptinezumab behandelten Patienten von 50,2 Punkten zur Baseline auf 75,6 Punkte verbessert. Im Mittel verbesserten sich die Patienten um 11,3 Punkte (95%-KI: [8,01; 14,5]) mehr als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Aus den Beobachtungen errechnet sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) von 0,6 [0,42; 0,76]. Dieser Behandlungsunterschied wird ebenfalls als **beträchtlicher Zusatznutzen** gewertet und auch hier durch die Ergebnisse einer entsprechenden Responderanalyse (Responseschwelle 15 Punkte⁷) bestätigt: RR = 1,41 [1,24; 1,65]; $p < 0,0001$.

In Bezug auf die MSQ-Subskala „Emotionale Funktion“ haben sich die mit 100 mg Eptinezumab behandelten Patienten von 50,1 Punkten zur Baseline auf 74,2 Punkte verbessert. Im Mittel verbesserten sich die Patienten um 11,3 Punkte (95%-KI: [7,63; 15,0]) mehr als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Aus den Beobachtungen errechnet sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) von 0,5 [0,35; 0,69], Dieser Behandlungsunterschied wird ebenfalls als **beträchtlicher Zusatznutzen** gewertet und auch hier durch die Ergebnisse einer entsprechenden Responderanalyse (Responseschwelle 15 Punkte⁸) bestätigt: RR = 1,55 [1,29; 1,86]; $p < 0,0001$.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass sich die Erkrankung durch die Behandlung mit Eptinezumab in einem für die Patienten spürbaren Ausmaß lindern lässt und es ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Eptinezumab vs. BSC.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und der BSC (Placebo)-Gruppe der DELIVER-Studie in vergleichbarem Ausmaß aufgetreten. Aus den vergleichbaren Ereignisraten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind in den beiden Studienarmen (100 mg Eptinezumab, BSC) nicht aufgetreten.⁹

Das einzige Einzelereignis auf PT-Ebene, welches bei mehr als 10 Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten ist, ist eine COVID-19-Infektion. Eine unterschiedliche Häufung zwischen den Behandlungsarmen wurde für dieses Ereignis nicht beobachtet.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren im Studienprotokoll prädefiniert: Gesamtrate AESI, Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse,

⁷ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“.

⁸ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Emotionale Funktion“.

⁹ In der 300 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe sind 6 Ereignisse aufgetreten, die zum Therapieabbruch geführt haben (jeweils ein Fall von Brustkrebs, Migräne, Psychogenem Krampfanfall, Schwangerschaft und zwei anaphylaktische Reaktionen). Direkt mit der Intervention korreliert sind die anaphylaktischen Reaktionen, die in den ersten 10 Minuten der Infusion auftraten und ohne Folgen behandelt werden konnten. Eptinezumab ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit kontraindiziert und ein entsprechender Warnhinweis wurde in die Fachinformation aufgenommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, Hepatische Ereignisse, Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen, Krampfanfälle, Suizidgedanken und suizidales Verhalten. AESI sind insgesamt in relativ geringem Ausmaß aufgetreten (bei < 20 Patienten pro Behandlungsarm), signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden weder für AESI insgesamt noch für die einzelnen prädefinierten AESI-Kategorien beobachtet.

Ein größerer oder geringerer Schaden ergibt sich aus den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen nicht.

Zusammenfassendes Ergebnis zum Zusatznutzen (Fragestellung b2)

Der Zusatznutzen von Eptinezumab (Fragestellung b2) beruht auf der direkt vergleichenden Studie DELIVER (Eptinezumab vs. BSC (Placebo)). Für die 100 mg-Dosierung und das frühere Beobachtungsintervall (Woche 1 – 12) werden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte signifikante Vorteile von Eptinezumab beobachtet, es ergeben sich ausschließlich positive Effekte zugunsten der Intervention. Die Anzahl monatlicher Migränetage wurde signifikant und in einem Ausmaß reduziert, welches einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Der beträchtliche Zusatznutzen wird durch ergänzende Endpunkte zur Häufigkeit und zur weiteren Charakterisierung der Migräne/Kopfschmerzen konsistent bestätigt. Die Ergebnisse für die selbstberichtete Verbesserung der Erkrankung (PGIC) und die Verbesserung des am meisten belastenden Symptoms der Patienten (MBS) sind von einer Größenordnung, die sich je nach Bewertungsmethodik als beträchtlich oder sogar erheblich einstufen lässt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit zwei validierten und etablierten krankheitsspezifischen Messinstrumenten erhoben (HIT-6 und MSQ). Mit beiden Messinstrumenten und für alle Subskalen des MSQ sind die positiven Effekte so ausgeprägt, dass damit ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden kann. Todesfälle sind nicht aufgetreten. Im Bereich unerwünschter Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede zu BSC (Placebo) beobachtet. Auf Basis der 100 mg-Dosierung und unter Betrachtung der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn ist somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC (Placebo) gerechtfertigt. Durch die höhere Dosierung und die längere Behandlung (Woche 13 – 24) verstärkt sich der Effekt: Es ergibt sich beispielsweise für 300 mg Eptinezumab ein eindeutig klinisch relevanter Effekt für den Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS. Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfuhren die Patienten eine weitere Verbesserung im zweiten Beobachtungsintervall, so dass für den HIT-6 und die MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ nach längerer Behandlung auch ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt wäre (beide Dosierungen).

Klinisch bedeuten die Ergebnisse der Studie DELIVER, dass Patienten, die auf konventionelle Therapie nicht angesprochen haben und durch ihre Erkrankung schwer belastet sind, eine gute Chance haben, von der Therapie mit Eptinezumab beträchtlich zu profitieren. Die Reduktion der Verwendung von Akutmedikation senkt zudem das Risiko für die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes und einer weiteren Chronifizierung. Bereits am Tag nach der ersten Dosierung ist der Anteil an Patienten mit Migräne reduziert, was den schnellen Wirkeintritt von Eptinezumab belegt. Diese Eigenschaft stellt im medizinischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alltag einen deutlichen Vorteil gegenüber konventionellen Migräneprophylaxen dar. Eptinezumab wird einmal alle 12 Wochen intravenös verabreicht, was für einige Patienten, die es schwer finden, eine häufige Applikation in ihren Alltag zu integrieren, einen zusätzlichen Vorteil darstellen kann. Konsistent mit der spürbaren Linderung der Symptome, der guten Verträglichkeit, dem schnellen Wirkeintritt und dem langen Dosierungsintervall spiegeln sich die Vorteile der Behandlung auch in einer besseren Lebensqualität der Patienten wider.

Insgesamt ergibt sich aus den Daten der Studie DELIVER eine durch BSC nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von Eptinezumab gegenüber BSC. Die Ergebnisse der empfohlenen 100mg-Dosierung werden konsistent durch die Daten der 300 mg-Dosierung und das Beobachtungsintervall von Woche 13 – 24 bestätigt. Mit der Studie DELIVER liegt dem Zusatznutzen in Patientenpopulation b (Fragestellung b2) eine direkt vergleichende Studie zugrunde. Die Aussagesicherheit der Studie DELIVER ist hoch, so dass der Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines „Hinweises“ abgeleitet wird.

Tabelle 1-14: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; Woche 1 – 12; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b, Zusatznutzen

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]	Zusatznutzen
Mortalität			
Gesamtmortalität		- In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten.	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Morbidität			
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]	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
Kopfschmerztage/ 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	
	Reduktion um ≥ 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] p < 0,0001	
	Responder $\geq 6,3$ 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI]	Zusatznutzen
	Responder \geq 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 \geq 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 \geq 15 Punkte	RR = 1,55 [1,29; 1,86] p < 0,0001	
Sicherheit/Verträglichkeit^c			
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] p = 0,9871 <u>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</u> RR = 1,3 [0,3; 6,0] p = 0,6937	Kein größerer/geringerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		- ^d	Kein größerer/geringerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI-Gesamtrate)		RR = 1,1 [0,6; 2,1] p = 0,7060	Kein größerer/geringerer Schaden belegt
^a AMNOG Population b der DELIVER-Studie ^b FAS-Population der DELIVER-Studie ^c Ergebnisse nach 24-Wochen Beobachtungszeit ^d Weder 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] ^e Nach 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			

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zielpopulation für die Behandlung mit Eptinezumab sind erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat. Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat stellen die Population dar, für die eine medikamentöse Migräneprophylaxe indiziert ist.

Sowohl Patienten mit episodischer als auch Patienten mit chronischer Migräne sind in der Zielpopulation enthalten. Im Allgemeinen beginnt die Migräne als episodische Migräne, d. h. mit einer Frequenz von weniger als 15 Kopfschmerztagen sowie < 8 Migränetagen pro Monat. Patienten mit der primären Diagnose Migräne und der sekundären Diagnose Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (MOH) sind ebenfalls von der Zulassung umfasst.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Gesamtschau ergibt sich bei der Betrachtung der verfügbaren konventionellen Migräneprophylaxe ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, der sich aus dem Zusammenspiel aus unzureichender oder verzögerter Wirksamkeit, eingeschränkter Zulassung sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen ergibt.

Eptinezumab ist ein CGRP-Antagonist und zeichnet sich durch eine wirksame Prophylaxe von Migräneattacken bei gleichzeitig gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus. Der Wirkmechanismus ist spezifisch für Migräne und unterscheidet sich von allen konventionellen Migränetherapien. Dieses Produktprofil – gute Wirksamkeit mit besserer Verträglichkeit – kann die Therapieadhärenz bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung verbessern und langfristig zu einer besseren Wirksamkeit und Lebensqualität führen. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus kann Eptinezumab auch bei Patienten erfolgreich eingesetzt werden, für die die konventionellen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind. Eptinezumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigt auch bei Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) eine nachgewiesene Wirksamkeit, bei einer Patientengruppe, die in besonderem Maße unter der Erkrankung leidet.

Eptinezumab wurde als intravenöse Formulierung entwickelt. Durch spezifische pharmakologische Eigenschaften hebt sich Eptinezumab von bestehenden Therapieoptionen inklusive der anderen CGRP-Antagonisten ab. Zu diesen Eigenschaften gehören eine Bioverfügbarkeit von 100 % und ein Erreichen der maximalen Plasmakonzentration bereits nach 30 Minuten zum Ende der Infusion. Eptinezumab wird alle 12 Wochen in einem ärztlich kontrollierten Setting verabreicht. Eptinezumab hat eine Halbwertszeit von 27 Tagen. Das lange Dosierungsintervall und die Applikation durch den Behandler sind Faktoren, die sich positiv auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken können. Eptinezumab stellt somit einen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten dar, der sich aufgrund seiner Bioverfügbarkeit, des langen Dosierungsintervalls und der intravenösen Applikation potenziell von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab unterscheidet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Patientenpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	1.540.100 – 1.568.800
		<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	15.100 – 16.200
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat	<u>Patientenpopulation a:</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Zusatznutzen nicht belegt	1.540.100 – 1.568.800
		<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (gegenüber Fremanezumab, Fragestellung b1)	15.100 – 16.200
			Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen (gegenüber BSC, Fragestellung b2)	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat	5.684,39 € (Kosten für die empfohlene Dosierung von 100 mg alle 12 Wochen) ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Für die höhere Dosierung von 300 mg und unter Verwendung der zum aktuellen Zeitpunkt im Markt verfügbaren Packung würden für die Behandlung mit Eptinezumab höhere Jahrestherapiekosten von 16.988,23 € anfallen.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ≥ 4	Metoprolol	Patientenpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle	44,09 € bis 62,23 €
		Propranolol		124,39 € bis 186,59 €
		Flunarizin		49,30 € bis 77,43 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Migränetagen/ Monat	Topiramat	Migräneprophylaxe in Frage kommen	277,91 €
		Amitriptylin		59,17 € bis 104,10 €
		Botulinumtoxin A		3.518,86 €
		Erenumab	<u>Patientenpopulation b:</u> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	5.993,26 €
		Galcanezumab		5.532,24 €
		Fremanezumab		5.241,92 €
		BSC		Keine Angaben möglich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Art der Anwendung

VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

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

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

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

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

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Rückverfolgbarkeit*

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

Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Schwerwiegende Überempfindlichkeit

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

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

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

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

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Eptinezumab in die Muttermilch, Wirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchbildung vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentrationen bald danach auf niedrige Werte sinken. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Eptinezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, jedoch nur, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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